NEW TRENDS in Polish and global pharmacy:

Science, business, and modern education

Poznań, 29–30 września 2022 r.

Poznan, 29th–30th September 2022

KSIĄŻKA STRESZCZEŃ
ABSTRACTS BOOK

NEW TRENDS in Polish and global pharmacy:

Science, business, and modern education

Poznań, 29–30 września 2022 r.

Poznan, 29th–30th September 2022

KSIĄŻKA STRESZCZEŃ

ABSTRACTS BOOK

PATRONAT HONOROWY
HONORARY PATRONAGE

Ministerstwo Zdrowia
Patronat Honorowy Ministra Zdrowia

POZnań
Patronat Honorowy
Prezydenta Miasta Poznania

JM Rektor
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski

PATRONAT
PATRONAGE

Naczelna Izba Aptekarska

WIELKOPOLSKA
IZBA
LEKARSKA

Konferencja
New trends in Polish and global pharmacy: business, science and modern education
Poznań, 29–30 września 2022
Program – Streszczenia

ISBN 978-83-7597-437-9

Redakcja:
prof. dr hab. Jelińska Anna
dr hab. n. farm. Krajka-Kuźniak Violetta, prof. UMP
dr hab. n. med. Gornowicz-Porowska Justyna
prof. dr hab. n. farm. Florek Ewa
prof. dr hab. n. farm. Zaprutko Lucjusz

Skład i łamanie:
Michał Karlik

Streszczenia publikowane są w formie nadesłanej przez Autorów.

Projekt współfinansowany z Budżetu Państwa w ramach programu „Doskonała Nauka” ogłoszonego przez Ministra Edukacji i Nauki.

WYDAWNICTWO NAUKOWE
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
www.wydawnictwo.ump.edu.pl
Format A4.
Przekazano do druku we wrześniu 2022.

Szanowni Państwo,

Mam zaszczyt i przyjemność powitać Państwa na międzynarodowej konferencji **„New trends in Polish and global pharmacy: business, science and modern education”**, połączonej z oficjalnym otwarciem pierwszego z budynków kompleksu Collegium Pharmaceuticum wraz z Centrum Innowacyjnej Technologii Farmaceutycznej.

Jest to też okazja, aby podziękować naszym byłym i obecnym Pracownikom za wysokie standardy nauczania akademickiego, udział w integracji naszej społeczności oraz pasję dzielenia się nauką. Pragnę także podziękować studentom i absolwentom za współpracę i niejednokrotną inspirację w działaniach.

Moją wdzięczność kieruję do Władz Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, których życzliwość i wsparcie ułatwiają nam pracę i pomagają realizować ambitne cele.

Cieszę się, że możemy świętować rozwój Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego wspólnie, w towarzystwie byłych i obecnych pracowników, naszych studentów i absolwentów, a także przyjaciół z Polski i zagranicy.

Serdecznie dziękuję naszym dostojnym, wybitnym gościom, prelegentom i wszystkim uczestnikom za przyjęcie zaproszenia do współpracy. Jest mi bardzo miło, że zechcieliście Państwo poświęcić czas i aktywnie uczestniczyć w konferencji.

Na koniec chciałabym podziękować Członkom Komitetu Naukowego, któremu przewodniczy Pani Prof. dr hab. Wanda Baer-Dubowska i Organizacyjnemu, za ich wysiłki na rzecz zorganizowania konferencji, za wszelką pomoc, która przyczyniła się do podniesienia rangi naszego spotkania. Głęboko wierzę, że konferencja będzie platformą do dzielenia się nauką, wymianą pomysłów, integracji i zacieśniania przyszłej współpracy oraz niezapomnianym wydarzeniem towarzyskim.

Życzę miłego spędzenia czasu na konferencji w Poznaniu!

Poznań, 29–30 września 2022 r.

Anna Jeliński

Dear All,

It is my honour and pleasure to welcome you to the international conference **“New trends in Polish and global pharmacy: business, science and modern education”**, combined with the official opening of the first building of the Collegium Pharmaceuticum complex together with the Centre for Innovative Pharmaceutical Technology.

It is also an opportunity to thank our past and present Employees for their high standards of academic teaching, their participation in the integration of our community and their passion for sharing science. I would also like to thank students and alumni for their cooperation and repeated inspiration for numerous activities.

My gratitude goes to the Authorities of Poznań University of Medical Sciences, whose kindness and support make our work easier and help us achieve our ambitious goals.

I am delighted to be able to celebrate the development of the Faculty of Pharmacy at Poznań University of Medical Sciences together, in the company of former and current employees, our students and alumni, as well as friends from Poland and abroad.

I would like to sincerely thank our distinguished guests, speakers and all participants for accepting the invitation to join us. I am very pleased that you were willing to take the time and actively participate in the conference.

Finally, I would like to thank the members of the Scientific Committee, chaired by Prof Wanda Baer-Dubowska, and the Organising Committee, for their efforts in organising the conference, for all their help, which contributed to raising the profile of our meeting. I firmly believe that the conference will be a platform for sharing science, exchanging ideas, integrating and enhancing future cooperation, and an unforgettable social event.

I wish you an enjoyable time at the conference in Poznan!

Poznań, 29–30 September 2022

Anna Jeliński

KOMITET NAUKOWY

Przewodnicząca: prof. dr hab. Wanda Baer-Dubowska
Prof. dr hab. Anna Jelińska
Prof. dr hab. Judyta Cielecka-Piontek
Prof. dr hab. Ewa Florek
Prof. dr hab. Marzena Gajęcka
Prof. dr hab. Tomasz Gośliński
Prof. dr hab. Edmund Grześkowiak
Prof. dr hab. Janina Lulek
Prof. dr hab. Maria Rybczyńska
Prof. dr hab. Lucjusz Zaprutko
Dr hab. Justyna Gornowicz-Porowska
Dr hab. Violetta Krajka-Kuźniak prof. UMP
Dr hab. Krzysztof Kus
Dr hab. Tomasz Osmałek
Dr hab. Ewa Tykarska prof. UMP
Antoni Białek
Miłosz Ignacyk

SCIENTIFIC COMMITTEE

Chair: prof. Wanda Baer-Dubowska
Prof. Anna Jelińska
Prof. Judyta Cielecka-Piontek
Prof. Ewa Florek
Prof. Marzena Gajęcka
Prof. Tomasz Gośliński
Prof. Edmund Grześkowiak
Prof. Janina Lulek
Prof. Maria Rybczyńska
Prof. Lucjusz Zaprutko
Assoc. prof. Justyna Gornowicz-Porowska
Assoc. prof. Violetta Krajka-Kuźniak
Assoc. prof. Krzysztof Kus
Assoc. prof. Tomasz Osmałek
Assoc. prof. Ewa Tykarska
Antoni Białek
Miłosz Ignacyk

KOMITET ORGANIZACYJNY

Przewodnicząca: prof. dr hab. Anna Jelińska
Prof. dr hab. Franciszek Główka
Prof. dr hab. Przemysław Mikołajczak
Prof. dr hab. Błażej Rubiś
Dr hab. Justyna Gornowicz-Porowska
Dr hab. Małgorzata Kikowska
Dr hab. Violetta Krajka-Kuźniak prof. UMP
Dr Rafał Staszewski
Dr Szymon Tomczak
Mgr Dominika Bazan
Mgr Jacek Wajda

ORGANIZING COMMITTEE

Chair: prof. Anna Jelińska
Prof. Franciszek Główka
Prof. Przemysław Mikołajczak
Prof. Błażej Rubiś
Assoc. prof. Justyna Gornowicz-Porowska
Assoc. prof. Małgorzata Kikowska
Assoc. prof. Violetta Krajka-Kuźniak
Dr Rafał Staszewski, PhD
Szymon Tomczak, PhD
Dominika Bazan, MSc
Jacek Wajda, MSc

SEKCJA MŁODYCH NAUKOWCÓW JURY

Przewodnicząca: prof. dr hab. Ewa Florek
Dr hab. Ewa Tykarska prof. UMP
Dr hab. Krzysztof Kus
Dr hab. Tomasz Osmałek
Przedstawiciele Studentów – PTSF i Kół naukowych

SECTION OF YOUNG SCIENTISTS – THE JURY

Chair: prof. Ewa Florek
Assoc. prof. Ewa Tykarska
Assoc. prof. Krzysztof Kus
Assoc. prof. Tomasz Osmałek
Przedstawiciele Studentów – PTSF and scientific groups

PROGRAM
Dzień I – 29.09.2022

09:00–09:20 Otwarcie Konferencji

09:20–09:50 WYKŁAD INAUGURACYJNY
Michał Masternak (Burnett School of Biomedical Sciences Orlando FL, USA)
The Genetics of Aging: implications for pharmacological interventions and drug discovery

10:00–11:30 SESJA I – Farmaceutyczne innowacje

Przewodniczący: prof. Wanda Baer-Dubowska, prof. Przemysław Mikołajczak

10:00–10:30 Oliver Kayser (Technical University of Dortmund, Dept. Technical Biochemistry)
Tracks and Traits in Pharmaceutical Biotechnology

10:30–-11:00 Francisek Stepanek (University of Chemistry and Technology in Prague, Department of Chemical Engineering, Prague, Czech Republic)
Manufacturing concepts for personalized multi-drug combinations

11:00–11:30 Jarosław Pieczuro (Biofarm, Poznań)
Biofarm – Innowacje – współpraca z nauką

11:30–12:00 Ewa Tratkiewicz (Polpharma, Warszawa)
Czy firma generyczna może być innowacyjna?

09:00–12:00 SESJA POSTEROWA I, holl

12:00–12:30 Przerwa kawowa

12:30–13:45 SESJA II – Transfer wiedzy

Przewodniczący: prof. Lucjusz Zaprutko, prof. Maria Rybczyńska, mgr Jacek Wajda

12:30–12:45 Janina Lulek (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Poznań)
Nauka-Przemysł. Jak daleko nam jak blisko?

12:45–13:00 Judyta Cielecka-Piontek (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra i Zakład Farmakognozji, Poznań)
Od badań podstawowych do …?

13:00–13:15 Justyna Koziej (Instytut Badań Kosmetyków, Warszawa)
Branża kosmetyczna – innowacje jako szansa dla branży

13:15–13:30 Grzegorz Garbacz (Physiolution, Greiswald, Niemcy)
Współpraca z nauką – doświadczenia własne

13:30–13:45 Arkadiusz Hejduk (LEK-AM, Zakroczym)
Transfer wiedzy na linii przedsiębiorstwo – jednostka nauka – stan obecny – wyzwania

PROGRAMME
Day I – 29 Sept 2022

09:00-09:20 Opening of the Conference

09:20–09:50 OPENING LECTURE
Michał Masternak (Burnett School of Biomedical Sciences Orlando FL, USA)
The Genetics of Aging: implications for pharmacological interventions and drug discovery

10:00–11:30 SESSION I – Pharmaceutical Innovations

Chair: Prof. Wanda Baer-Dubowska, Prof. Przemysław Mikołajczak

10:00–10:30 Oliver Kayser (Technical University of Dortmund, Dept. Technical Biochemistry)
Tracks and Traits in Pharmaceutical Biotechnology

10:30–11:00 Francisek Stepanek (University of Chemistry and Technology in Prague, Department of Chemical Engineering, Prague, Czech Republic)
Manufacturing concepts for personalized multi-drug combinations

11:00-11:30 Jarosław Pieczuro (Biofarm, Poznań)
Biofarm – Innovations – cooperation with science

11:30-12:30 Ewa Tratkiewicz (Polpharma, Warszawa)
Can a generic company be innovative?

09:00–12:00 POSTER SESSION I, hall

12:00–12:30 Coffee break

12:30–13:45 SESSION II – Knowledge transfer

Chair: Prof. Lucjusz Zaprutko, Prof. Maria Rybczyńska, Jacek Wajda MSc

12:30–12:45 Janina Lulek (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Poznań)
Science-Industry. How far are we, how close?

12:45–13:00 Judyta Cielecka-Piontek (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra i Zakład Farmakognozji, Poznań)
From basic research to …?

13:00–13:15 Justyna Koziej (Instytut Badań Kosmetyków, Warszawa)
Cosmetics industry – innovation as an opportunity for the industry

13:15–13:30 Grzegorz Garbacz (Physiolution, Greiswald, Niemcy)
Cooperation with science – own experience

13:30–13:45 Arkadiusz Hejduk (LEK-AM, Zakroczym)
Transfer of knowledge on the line of enterprise – unit, science – current state – challenges

12:00–13:00 SESJA SPECJALNA – Farmacja i biznes
Prezentacja możliwości
Centrum Innowacyjnej Technologii Farmaceutycznej

12:00–14:30 SESJA POSTEROWA II, holl

13:45-15:00 Przerwa na lunch

15:00–17:00 SESJA III – Interdyscyplinarność współczesnej farmacji

Przewodniczący: prof. Marzena Gajęcka, prof. Tomasz Gośliński

15:00-15:30 Krzysztof Jóźwiak (Medical University of Lublin, Department of Biopharmacy, Lublin, Polska)
Structural biology of G protein-coupled receptors reveals novel opportunities in precise design of signal biased agonists

15:30-16:00 Roman Lesyk (Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)
Thiazolidinone structure as a promising scaffold in medicines of the future.

16:00-16:30 Walter Birchmeier (Max Delbruck Center for Molecular Medicine/Charite Humbold University, Berlin Germany)
Signal transduction in Development of Cancer

16:30-17:00 Petr Zimčík (Charles University in Prague Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, in Hradec Kralove)
Phthalocyanines and their analogues in photodynamic therapy

15:00–17:00 SESJA POSTEROWA II, holl

19:00 Uroczysta inauguracja konferencji z otwarciem Collegium Pharmaceuticum

12:00–13:00 SPECIAL SESSION – Pharmacy and business
Presentation of the possibilities of the Center of Innovative Pharmaceutical Technology

12:00–14:30 POSTER SESSION II, holl

13:45-15:00 Lunch break

15:00–17:00 SESSION III – Interdisciplinarity in modern pharmacy

Chair: Prof. Marzena Gajęcka, Prof. Tomasz Gośliński

15:00–15:30 Krzysztof Jóźwiak (Medical University of Lublin, Department of Biopharmacy, Lublin, Polska)
Structural biology of G protein-coupled receptors reveals novel opportunities in precise design of signal biased agonists

15:30–16:00 Roman Lesyk (Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine)
Thiazolidinone structure as a promising scaffold in medicines of the future.

16:00–16:30 Walter Birchmeier (Max Delbruck Center for Molecular Medicine/Charite Humbold University, Berlin Germany)
Signal transduction in Development of Cancer

16:30–17:00 Petr Zimčík (Charles University in Prague Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, in Hradec Kralove)
Phthalocyanines and their analogues in photodynamic therapy

15:00–17:00 POSTER SESSION II, holl

19:00 Opening ceremony with the opening of Collegium Pharmaceuticum

Dzień II – 30.09.2022

09:00–09:30 WYKŁAD PLENARNY
Małgorzata Sznitowska (Gdański Uniwersytet Medyczny)
Warunki dobrej współpracy uczelni z przemysłem farmaceutycznym

09:30–11:00 SESJA IV – Poszukiwanie nowych strategii farmaceutycznych

Przewodniczący: prof. Marek Murias, dr hab. Violetta Krajka-Kuźniak prof. UMP

09:30–10:00 Kamil Lisek (Max Delbruck Center for Molecular Medicine/Charite Humbold University, Berlin Germany)
New preclinical model of triple negative breast cancer: powerful tool for studying tumor biology and development of new strategies and targets for therapy

10:00–10:30 Błażej Rubiś (Poznań University of Medical Sciences, Department of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics)
RNA interference in cancer therapy

10:30–10:45 Zbigniew Petrycki i Krzysztof Gąsiorowski (Neuca)
Wsparcie badań klinicznych w projektach ABM

10:45–11:00 Christian Albers (Bruker Daltonics)
Increased Confidence and Throughput in Pharmaceutical Analyses with Trapped Ion Mobility Mass Spectrometry

09:35–11:15 WYDARZENIE SPECJALNE_!!!
Konwent Dziekanów Wydziałów Farmaceutycznych uczelni w Polsce (sala Senatu)

09:30–11:00 SESJA SATELITARNA – Budowanie skutecznej profilaktyki uzależnień (sala C)

POZnań

Przewodniczący: prof. Ewa Florek, z-ca Dyrektora Wydziału Zdrowia i Spraw Społecznych Urzędu Miasta Poznania Pani Joanna Olenderek

09:30–10:00 Panel dyskusyjny: Współpraca Urzędu Miasta Poznania z Uniwersytetem Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w obszarze profilaktyki uzależnień
Moderatorzy: prof. Ewa Florek (UMP, Polska), Z-ca Dyrektora Wydziału Zdrowia i Spraw Społecznych Urzędu Miasta Poznania Pani Joanna Olenderek, prof. Ewa Baum (UMP, Polska), dr Artur Teżyk (UMP, Polska), dr Eryk Matuszkiewicz (Szpital im. F. Raszei, Polska), kom. Szymon Witczak z Wydziału Prewencji Komendy Wojewódzkiej Policji w Poznaniu, Polska

Day II – 30 Sept 2022

09:00–09:30 PLENARY LECTURE
Małgorzata Sznitowska (Gdański Uniwersytet Medyczny)
Conditions for good cooperation between the university and the pharmaceutical industry

09:30–11:00 SESSION IV – Searching for the new pharmaceutical strategies

Chair: Prof. Marek Murias, Assoc. prof. Violetta Krajka-Kuźniak

09:30–10:00 Kamil Lisek (Max Delbruck Center for Molecular Medicine/Charite Humbold University, Berlin Germany)
New preclinical model of triple negative breast cancer: powerful tool for studying tumor biology and development of new strategies and targets for therapy

10:00–10:30 Błażej Rubiś (Poznań University of Medical Sciences, Department of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics)
RNA interference in cancer therapy

10:30–10:45 Zbigniew Petrycki i Krzysztof Gąsiorowski (Neuca)
Support for clinical trials in ABM projects

10:45–11:00 Christian Albers (Bruker Daltonics)
Increased Confidence and Throughput in Pharmaceutical Analyses with Trapped Ion Mobility Mass Spectrometry

09:35–11:15 SPECIAL EVENT _!!!
The Convention of Deans of Pharmaceutical Faculties of universities in Poland (Senate Hall)

09:30–11:00 SATELLITE SESSION – Building effective addiction prevention (hall C)

POZnań

Chair: prof. Ewa Florek, Deputy Director of the Department of Health and Social Affairs of the Poznań City Hall Ms Joanna Olenderek

09:30–10:00 Discussion panel: Cooperation of the Poznań City Hall with the Poznan University of Medical Sciences in the field of addiction prevention
Moderators: Prof. Ewa Florek (PUMS, Poland), Deputy Director of the Department of Health and Social Affairs of the Poznań City Hall Ms Joanna Olenderek, Prof. Ewa Baum (PUMS, Poland), dr Artur Teżyk (PUMS, Poland), dr Eryk Matuszkiewicz (Hospital of F. Raszeja, Poland), Commander Szymon Witczak from the Prevention Department of the Provincial Police Headquarters in Poznań, Poland

10:00–10:30 Ewa Florek (UMP Polska)
Epidemiologia uzależnień wśród młodzieży – Poznań, Polska, Europa. Skuteczne strategie i programy profilaktyczne

10:30-11:00 Ewa Baum (UMP Polska)
Rozwój duchowy przeciwwagą dla uzależnień

11:00–11:30 Przerwa kawowa

11:30–12:30 SESJA V – Dydaktyka – kształcenie farmaceutów w odniesieniu do współczesnych wyzwań

Przewodniczący/moderator: prof. Edmund Grześkowiak, prof. Anna Jelińska

Dyskusja Okrągłego Stołu – Farmaceuta – zawód z przyszłością
(Dziekani Wydziałów Farmaceutycznych, przedstawiciele studentów, przedstawiciele przedsiębiorców)
Moderują: prof. Anna Jelińska (UMP, Polska), prof. Wojciech Miltyk (UM Białystok, Polska)

11:30–12:30 SESJA VI – Forum Młodych Naukowców (Sala Senatu)

Przewodniczący: prof. Ewa Florek, prof. Ewa Tykarska, dr hab. Krzysztof Kus, dr hab. Tomasz Osmałek

Wystąpienia (5 min., w jęz. polskim lub angielskim) młodych naukowców, doktorantów i studentów – autorów wyróżnionych w ocenie Jury prac naukowych

**11:30–12:30 WYDARZENIE SPECJALNE_!!!
SESJA POD PATRONATEM AGENCJI BADAŃ MEDYCZNYCH
SESJA VII – Farmacja w badaniach klinicznych**

Przewodniczący: prof. Ewa Florek, dr hab. Krzysztof Kus

12:30–12:50 Karolina Maria Nowak (Agencja Badań Medycznych, Polska)
W kierunku współpracy – rola Agencji Badań Medycznych w rozwoju rynku badań leków, badań biotechnologicznych oraz wyrobów medycznych

12:50–13:10 Rafał Staszewski (UMP, Polska)
Rynek badań klinicznych: Świat – Europa – Polska

13:10–13:30 Ewelina Korczowska (UMP, Polska)
Rola farmaceuty w badaniach klinicznych

13:30–13:50 Krzysztof Książek (UMP, Polska)
Wykorzystanie modelu mysiego w badaniach nad rozwojem, progresją i terapią raka jajnika

13:50–14:20 Podsumowanie Konferencji, wręczenie nagród. Zamknięcie Konferencji. Lunch

10:00–10:30 Ewa Florek (PUMS Poland)
Epidemiology of addictions among adolescents – Poznań, Poland, Europe. Effective prevention strategies and programs

10:30-11:00 Ewa Baum (PUMS Poland)
Spiritual development as a counterweight to addiction

11:00–11:30 Coffee break

11:30–12:30 SESSION V – Teaching – educating pharmacists in relation to contemporary challenges

Chair/moderator: Prof. Edmund Grześkowiak, Prof. Anna Jelińska

Round Table Discussion – Pharmacist – a profession with a future
(Deans of Pharmaceutical Faculties, representatives of students, representatives of entrepreneurs)
Moderators: Prof. Anna Jelińska (PUMS, Poland), Prof. Wojciech Miltyk (UM Białystok, Poland)

11:30–12:30 SESSION VI – YOUNG SCIENTISTS FORUM (SENATE HALL)

Chair: Prof. Ewa Florek, Prof. Ewa Tykarska, Assoc. prof. Krzysztof Kus, Assoc. prof. Tomasz Osmałek

Presentations (5 min., in polish or englis) of young scientists, doctoral students and students – authors distinguished by the Jury of scientific papers

**11:30–12:30 SPECIAL EVENT _!!!
SESSION UNDER THE PATRONAGE OF THE MEDICAL RESEARCH AGENCY
SESSION VII – The role of pharmacy in clinical trials**

Chair: Prof. Ewa Florek, Assoc. prof. Krzysztof Kus

12:30–12:50 Karolina Maria Nowak (Agencja Badań Medycznych – Medical Research Agency, Poland)
Towards cooperation – the role of the Medical Research Agency in the development of the drug research market, biotechnological research and medical devices

12:50–13:10 Rafał Staszewski (PUMS, Poland)
Clinical trials market: World – Europe – Poland

13:10–13:30 Ewelina Korczowska (PUMS, Poland)
The role of the pharmacist in clinical trials

13:30–13:50 Krzysztof Książek (PUMS, Poland)
The use of the mouse model in research on the development, progression and therapy of ovarian cancer

13:50–14:20 Summary of the Conference, award ceremony. Conference Closing. Lunch

Christian ALBERS w 1998 ukończył studia na Uniwersytecie w Muenster w zakresie chemii żywności. Po roku praktyk w tamtejszym Instytucie Analiz Chemicznych i Weterynaryjnych (CVUA) rozpoczął studia doktorskie. W roku 2004 obronił pracę pt. „ Opracowanie testu immunologicznego na związek halucynogenny Psylocyna", którą pisał w Instytucie Farmacji i Chemii Medycznej oraz Instytucie Medycyny Sądowej University of Muenster. Następnie pracował jako postdoc w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH) w Bethesda, Maryland – zajmował się tam badaniami proteomicznymi w osoczu.

W 2006 roku rozpoczął pracę w Bruker Daltonics w Bremie na stanowisku chemika w zakresie analiz małych cząsteczek, proteomiki oraz biofarmacji. Od 2021 na stanowisku menedżera odpowiedzialnego za rozwój rynku farmaceutycznego na terenie Niemiec, Szwajcarii, Austrii oraz Danii.

Christian ALBERS studied Food Chemistry at the University of Muenster and graduated with a state examination in 1998. After a practical year at the CVUA Muenster, started his PhD thesis on the topic "Development of an Immunoassay for the hallucinogenic compound Psilocin" at the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry and the Institute of Forensic Medicine, University of Muenster, and finished the thesis in 2004. Afterwards he worked as Postdoc at the National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland in the field of Plasma Proteomics.

In 2006 joined Bruker Daltonics in Bremen as application chemist for small molecules, proteomics and biopharmaceutical applications. Since 2021 working as Business Development Manager Pharmaceutical Markets Focus for Bruker with the main responsibility for Germany, Switzerland, Austria and Denmark.

Ewa BAUM, doktor habilitowany nauk o zdrowiu, profesor UMP i kierownik Katedry Nauk Społecznych i Humanistycznych Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Zainteresowania naukowe dotyczą kwestii związanych z ekspansywnym rozwojem biomedycyny i kontekstami etycznymi oraz prawnymi, które są implikowane przez te wydarzenia. W szczególności zaś konsekwencjami rozwoju współczesnej transplantologii, medycyny regeneracyjnej oraz dializoterapii, a także jakości życia pacjentów chorych przewlekle oraz ich subiektywnych oczekiwań w zakresie pomocy medycznej, psychologicznej i społecznej, ze szczególnym uwzględnieniem aspektu duchowego. Autorka książek, m.in.: Komórki macierzyste jako bioetyczny problem współczesnej medycyny (2010) czy Jakość życia chorych poddawanych terapii nerkozastępczej (2017) oraz ponad setki artykułów opublikowanych w czasopismach krajowych i zagranicznych, redaktor wielu publikacji. Laureatka nagród naukowych, np. nagrody za najlepszy abstrakt dotyczący hemodializy przyznawany przez The International Society for Hemodialysis, U.S.A 2015 oraz nagród dydaktycznych, w tym nagrody dla Wykładowcy Roku 2018 na UMP w Poznaniu. Nauczyciel akademicki prowadzący zajęcia polskojęzyczne oraz anglojęzyczne z przedmiotów etycznych, bioetycznych, a także związanych z wielokulturowością i nowoczesną dydaktyką medyczną. Absolwentka programu Master of didactics in excellent teaching w Aarhus University, Denmark (2020). Członek międzynarodowych zespołów badawczych oraz towarzystw, m. in. The European Society for Philosophy of Medicine and Health Care, Komisji Ekspertów ds. zdrowia przy Rzeczniku Praw Pacjenta, Instytucie Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej

Ewa BAUM, PhD., professor of Poznan University of Medical Sciences, where she is head of the Department of Social Sciences and the Humanities. The research fields of interest to her include the consequences and the socio-cultural, ethical, and legislative contexts of the advancement of biomedicine. In particular, it covers transplantology, regenerative medicine, reproductive medicine, genetics, genetic counselling, renal replacement therapy, the quality of life of chronically ill patients, and their subjective expectations regarding medical, psychological, and social assistance. Ewa Baum has authored several books, including Komórki macierzyste jako bioetyczny problem współczesnej medycyny (Stem Cells as a Bioethical Problem of Contemporary Medicine) (2010) and Jakość życia chorych poddawanych terapii nerkozastępczej (The Quality of Life of Renal Replacement Therapy Patients) (2017), as well as over a hundred papers published in Polish and international periodicals. She has also edited numerous publications. She has received numerous research awards, including one for the best abstract on haemodialysis from the International Society for Haemodialysis (USA 2015) and teaching awards, e.g., Lecturer of the Year at Poznan University of Medical Sciences (2018). Ewa Baum teaches subjects concerning ethics, bioethics, multiculturality, and modern medical didactics in both Polish and English courses. She has completed the Master of Didactics in Excellent Teaching programme at Aarhus University, Denmark (2020). She is a member of international research teams and associations, including the European Society for Philosophy of Medicine and Health Care. She co-initiated a letter of intent for working with patients from different cultural backgrounds and has

oraz Zespołu ds. Polityki na rzecz Integracji Imigrantów i Imigrantek w Poznaniu, a także jedna z pomysłodawczyń podpisania Listu Intencyjnego w zakresie pracy z pacjentem wywodzącym się z odmiennego kręgu kulturowego oraz realizatorka cyklu szkoleń przeciwdziałających wykluczeniu społecznemu.

been an instructor in training courses to prevent social exclusion.

Walter BIRCHMEIER jest absolwentem biologii Uniwersytetu w Zurychu (1973). Następnie pracował w Cornell University Ithaca, Biocenter Basel i University of California w San Diego. W 1982 roku został kierownikiem laboratorium w Instytucie Maxa Plancka w Tybindze (1982) i profesorem zwyczajnym na Uniwersytecie w Essen (1988). W 1993 roku dołączył do Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine (MDC) w Berlinie, gdzie miedzy 2004-2008 pełnił funkcję dyrektora naukowego. Prof. Birchmeier jest obecnie profesorem na Uniwersytecie Charité/Humboldt w Berlinie. Do jego głównych zainteresowań badawczych należą: rola adhezji komórkowej i transdukcji sygnału w rozwoju i progresji guza. Walter Birchmeier dokonał przełomowych odkryć związanych z dwoma komórkowymi systemami sygnalizacji, Wnt/Beta-Catenin i Met/Gab1/Shp2.

Nagrody i wyróżnienia: Nagroda Meyenburga, DKFZ Heidelberg; Nagroda German Cancer, DKH; Nagroda Cancer Research, Wilhelm Warner Foundation, Hamburg; Czlonek EMBO; Czlonek Szwajcarskiej Akademii Nauk.

Walter BIRCHMEIER is a graduate in biology of Zürich University (1973). After postdoctoral years at Cornell University Ithaca, the Biocenter Basel, and the University of California at San Diego, he became laboratory head at the Max-Planck-Institute Tübingen (1982) and Full Professor at the University of Essen Medical School (1988). He joined the Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in Berlin in 1993. He was Director of the Max-Delbrück-Center from 04/2004 to 12/2008 and is Professor at the Charité/Humboldt University Berlin. His major research interests have been the role of cell adhesion and signal transduction in development and tumor progression. Walter Birchmeier made seminal discoveries related to two cellular signaling systems, Wnt/Beta-catenin and Met/Gab1/Shp2. Mutations or altered regulation of these signaling systems are responsible for developmental disorders and cancer.

Honors and Memberships: Meyenburg Prize for Cancer Research, DKFZ Heidelberg; German Cancer Prize, awarded by the German Cancer Society; Cancer Research Prize, Wilhelm Warner Foundation, Hamburg; EMBO member; Corresponding member of the Swiss Academy of Medical Sciences.

Judyta CIELECKA-PIONTEK, profesor, jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza oraz Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego. Pracę naukową rozpoczęła jako asystent do zadań określonych w KiZ Chemii Farmaceutycznej (2002). Stopień doktora otrzymała w 2008 roku, a dra. habilitowanego w 2015. Od roku 2018 pełni funkcję kierownika KiZ Farmakognozji UMP. W roku 2021 otrzymał tytuł profesora od Prezydenta RP. Od roku 2022 pracuje na stanowisku profesora zwyczajnego UMP. Stypendystka NAWA programu im. Bekkera oraz absolwentka studiów podyplomowych „Menadżer projektów badawczych" (UAM, Poznań) oraz „Prowadzenie i monitorowanie badań klinicznych" (ALK Warszawa).

Od 2021 pełni funkcję kanclerza Kolegium nauk farmaceutycznych odpowiadając m.in. za ewaluację dyscypliny – nauki farmaceutyczne.

Judyta CIELECKA-PIONTEK, Professor, is a graduate of the Faculty of Chemistry at the University of Adam Mickiewicz and the Faculty of Pharmacy of the Medical University of Karol Marcinkowski. She started her scientific work as an assistant for the tasks specified in the Department of Pharmaceutical Chemistry (2002). She received PhD degree in 2008, and PhD habilitated in 2015. Since 2018, he has been the manager of Department of Pharmacognosy PUMS. In 2021, he received the title of professor from the President of the Republic of Poland. Since 2022, he has been working as a full professor at PUMS. NAWA scholarship holder of the Bekker and a graduate of postgraduate studies „Research Project Manager" (Adam Mickiewicz University, Poznań) and „Conducting and monitoring clinical trials" (Kozminski University in Warsaw).

Since 2021, he has been the chancellor of the College of Pharmaceutical Sciences, responsible, inter alia, for the evaluation of the discipline – pharmaceutical sciences.

Prof. Judyta Cielecka-Piontek prowadzi badania z zakresu mechanosyntezy celujące w poprawę rozpuszczalności związków aktywnych pochodzenia syntetycznego i naturalnego, koncentrując się na preparatyce innowacyjnych układów dostarczania. Jest autorem ponad 150 prac eksperymentalnych w tej tematyce oraz kierownikiem projektów z zakresu badań podstawowych (projekty NCN: OPUS, SONATA) oraz rozwojowych (projekty: NCBiR POIR, TANGO). Efekty prac badawczych prowadzonych przez Prof. Judytę Cielecką-Piontek wielokrotnie były transferowane do przemysłu.

Prof. Judyta Cielecka-Piontek, swoją wiedzą i doświadczeniem dzieli się z młodymi naukowcami. Do najważniejszych osiągnięć w zakresie pracy z młodzieżą należy zaliczyć pełnienie funkcji kierownika licznych projektów MEiN: „Najlepsi z najlepszych", „Diamentowy Grant" czy „Studenckie Koła tworzą innowacje" czy opiekuna naukowego projektów NCN: ETIUDA, PRELUDIUM, PRELUDIUM BIS oraz FNP: VENTURE. Studenckie koła naukowe działające pod opieką Prof. Judyta Cieleckiej-Piontek wielokrotnie zwyciężyły w międzynarodowych i ogólnopolskim konkursach badawczych, w tym rankingu STRUNA pod patronatem MEiN – na najlepsze koło naukowe w kraju.

Prof. Judyta Cielecka-Piontek conducts research in the field of mechanosynthesis aimed at improving the solubility of active compounds of synthetic and natural origin, focusing on the preparation of innovative delivery systems. He is the author of over 150 experimental works on this subject and the manager of projects in the field of basic research (NCN projects: OPUS, SONATA) and development research (projects: NCBiR POIR, TANGO). The results of research carried out by Prof. Judyta Cielecka-Piontek were transferred to industry many times.

Prof. Judyta Cielecka-Piontek shares her knowledge and experience with young scientists. The most important achievements in the field of work with young people include being the manager of numerous MES projects: „The Best of the Best", „Diamond Grant" or „Student Circles Create Innovation" or the scientific supervisor of the National Science Center projects: ETIUDA, PRELUDIUM, PRELUDIUM BIS and FNP: VENTURE . Student research groups operating under the supervision of Prof. Judyta Cieleckiej-Piontek has repeatedly won international and national research competitions, including the STRUNA ranking under the patronage of MES - for the best science group in Poland.

Ewa FLOREK – prof. dr hab., farmaceuta; toksykolog (Europejski Rejestr Toksykologów); specjalista w zakresie analizy farmaceutycznej; kierownik Laboratorium Badań Środowiskowych w Katedrze Toksykologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu; profesor zwyczajny.

Promotor, wykładowca toksykologii (kursy dyplomowe, studia podyplomowe).

Autor ponad 350 publikacji. Organizator i lider zespołów badawczych do oceny toksyczności leków, ksenobiotyków i nanomateriałów na modelu zwierzęcym; badań leków; badań w zakresie zdrowia środowiskowego i publicznego, edukacji i promocji zdrowia.

Kierownik kilkudziesięciu grantów badawczych, w tym finansowanych przez Narodowy Program Zdrowia, Komitet Badań Naukowych, Narodowe Centrum Nauki, Komisję Europejską (Luksemburg, Bruksela) oraz współpracę międzynarodową (Europa, USA).

Członek Working group of the Regulatory Committee under Tobacco Products Directive European Commission; przedstawiciel Ministerstwa Zdrowia w Tobacco Laboratory Experts and Tobacco Regulators WHO oraz w Tobacco Products Regulatory Committee; przewodnicząca Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu, w latach 2000-2006; ekspert ds. Toksykologii: Ministerstwa Zdrowia; Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs; the Federation of European Toxicologists and European Toxicological Societies; Narodowego Centrum Nauki; Institut National du Cancer, France; czło-

Ewa FLOREK, Professor, Ph.D., D.Sc. – European Registered Toxicologist, pharmacist, toxicologist, specialist of pharmaceutical analysis, Head of Laboratory of Environmental Research at Department of Toxicology, Poznan University of Medical Sciences, Poland, ordinary professor.

Supervisor, toxicology lecturer (diploma courses, postgraduate diploma courses).

Author of more than 350 publications. Organizer and leader of research teams for evaluation of toxicity of drugs, xenobiotics, and nanomaterials in an animal model, drug research; research in environmental and public health, education, and health promotion.

Head of dozens of research grants, including those financed by the National Health Program, Scientific Research Committee, National Science Centre, the European Commission (Luxembourg, Brussels), and other international cooperation (Europe, USA).

Member of the Working group of the Regulatory Committee under Tobacco Products Directive European Commission; a representative of the Ministry of Health in the Tobacco Laboratory Experts and Tobacco Regulators WHO and in the Tobacco Products Regulatory Committee; chairperson of Local Ethical Commission for Animals Experiments in Poznan, 2000-2006; toxicology expert of the Ministry of Health, the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs, the Federation of European Toxicologists and European Toxicological Societies; National Science Center, Institut National du Cancer, France, member

nek Zespołu ds. Nagród Ministra Zdrowia dla Nauczycieli Akademickich; wiceprezes Polskiego Towarzystwa Toksykologicznego.

of Team for the Awards of the Minister of Health for Academic Teachers; vice-president of the Polish Toxicological Society.

Winner of numerous scientific awards: of the minister of health, the rector, societies, and foundations. Decorated Golden Cross of Merit President of the Republic of Poland (2005) and Knight's Cross of the Order of Polonia Restituta - for outstanding achievements in activities to protect the health and achievements in the field of medical, Poland (2019); Winner of award them. W. Biegański (2022).

Grzegorz GARBACZ - dr habil. – ur. w 1980 roku w Nysie. W latach 1999–2004 studiował farmację na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. W 2004 roku dołączył do grupy prof. Wernera Weitschiesa i rozpoczął prace nad budową i optymalizacją bio-predykcyjnych modeli testowych do symulacji mechanicznych i fizycznych parametrów przewodu pokarmowego. Pracując nad tym niezwykle interesującym tematem ukończył studia w dziedzinie nauk farmaceutycznych w 2005 r. i uzyskał stopień doktora. w 2010 r. oraz habilitację w 2020 r. W 2009 r. współzałożył firmę farmaceutyczną Physiolution GmbH, a w 2017 r. jej polski oddział - Physiolution Polska. Obecnie jest prezesem obu firm. Jego badania koncentrują się na opracowywaniu urządzeń testowych zdolnych do symulacji warunków pasażu żołądkowo-jelitowego, biopredykcyjnych testach uwalniania preparatów doustnych, a także opracowywaniu metod analitycznych i leków innowacyjnych.

Grzegorz GARBACZ – Dr. habil. – was born in 1980 in Nysa, Poland. In the years 1999–2004 he studied Pharmacy at the Medical University of Wroclaw in Poland. In the year 2004 he joined the group of Prof. Werner Weitschies and started to work on the construction and optimization of bio-relevant test models for simulation of mechanic and physical parameters of the gastro-intestinal tract. Working on this highly interesting topic he graduated from his studies in Pharmaceutical Sciences in 2005 and received his Ph.D. in 2010 and habilitation in 2020. In the year 2009 he co-founded the pharmaceutical company Physiolution GmbH and in the year 2017 the polish branch - Physiolution Polska. He is the CEO of both companies. His research is focused on the development of test devices capable of simulating the GI transit conditions, bio-predictive dissolution testing of oral drugs as well as the development of analytical methods and innovative medicines.

Krzysztof GĄSIOROWSKI, biolog molekularny, od blisko 14 lat związany jest z branżą farmaceutyczną. Pracuje jako kierownik ds. rozwoju usług w firmie NEUCA. Specjalizuje się w usługach związanych z łańcuchem dostaw leków oraz produktów do badań klinicznych. Współpracuje zarówno z polskimi uczelniami w niekomercyjnych badaniach klinicznych, jak i z podmiotami zagranicznymi w badaniach komercyjnych.

Krzysztof GĄSIOROWSKI, a molecular biologist, has been involved in the pharmaceutical industry for almost 14 years. He works as a business development manager at NEUCA. He specialises in services related to the supply chain of medicines and products for clinical trials. He cooperates with both Polish universities in non-commercial clinical trials and foreign entities in commercial ones.

Arkadiusz HEJDUK uzyskał tytuł magistra na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 1999 roku. Jego profil zawodowy był zawsze związany z badaniami w obszarze przemysłu farmaceutycznego. Pracował jako specjalista ds. formulacji i kierownik Laboratorium Technologii Badawczo-Rozwojowej. Obecnie pracuje jako Dyrektor ds. Badań i Rozwoju w Przedsiębiorstwie Farmaceutycznym LEK-AM

Arkadiusz HEJDUK held a master's degree in Warsaw Medical University Faculty of Pharmacy in 1999. His professional profile was always associated with industrial, pharmaceutical research and development. He worked as a formulation specialist and R&D technology manager. Currently, he works as R&D Director at LEK-AM Pharmaceutical Company Ltd. As a research team leader, he initiates extensive collaboration with research

Sp. z o. o. Jako lider zespołu badawczego, inicjuje szeroką współpracę z instytutami badawczymi oraz środowiskiem akademickim, włączając najlepsze polskie uniwersytety (np. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskego w Poznaniu). Obszar aktywności zawodowej obejmuje opracowywanie leków generycznych, badania kliniczne oraz proces rejestracji leków. Główna działalność koncentruje się na stałych, doustnych oraz inhalacyjnych formach produktów leczniczych. W latach 2012-2015 brał udział w realizacji 13 projektów dofinansowanych w ramach Projektu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego „Inicjatywa Technologiczna I" (jako Kierownik Projektu, 4 projektach dofinansowanych w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka – Działanie 1.4 Wsparcie projektów celowych (jako Koordynator), 1 projekcie dofinansowanym w ramach INNOTECH, w ścieżce programowej IN-TECH, również jako Kierownik Projektu. W 2018 roku rozpoczął Studia Doktoranckie na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku). Jego projekt badawczy dotyczy opracowania systemu terapeutycznego do spersonalizowanej terapii zaburzeń snu. Arkadiusz Hejduk jest autorem lub współautorem 9 patentów i zgłoszeń patentowych, prac badawczych i wielu plakatów naukowych.

institutes and academic environment, including the best Polish Universities (e.g. Poznan University of Medical Sciences). His work is based on generic drugs development, clinical trials and the drug registration process. The main activity is focused on solid dosage and inhalation forms. In 2012-2015 he participated in the implementation of 13 projects co-funded under the Project for the Minister of Science and Higher Education „Technology Initiative I" (as a Project Manager, 4 projects co-founded under the Innovative Economy Operational Program - Activity 1.4. Support for target projects (as a Coordinator), 1 project co-financed under INNOTECH, in the IN-TECH program path, also as Project Manager. In 2018 he started his PhD Study at Poznan University of Medical Science (Chair and Department of Pharmaceutical Technology). His research project explores the development of a therapeutic system for personal therapy of sleep disorders. Arkadiusz Hejduk is the author or co-author of 9 patents and patent applications, research works and many scientific posters.

Krzysztof JÓŹWIAK, profesor, jest kierownikiem Zakładu Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Jego zainteresowania naukowe dotyczą molekularnych mechanizmów neurotransmisji i ich wykorzystania jako farmakologicznego punktu uchwytu w leczeniu chorób neurologicznych i neurodegeneracyjnych. W swoich projektach badawczych z zakresu chemii medycznej wykorzystuje modelowanie komputerowe w powiązaniu z badaniami eksperymentalnymi oddziaływania leków na receptory neuronowe (kanały jonowe bramkowane ligandem i receptory 7TM). Zasadniczym celem Jego badań jest poszukiwanie substancji oddziaływujących selektywnie na specyficzne subtypy receptora i/lub specyficzną wewnątrzkomórkową ścieżkę sygnałową. Jest współautorem ponad 100 oryginalnych artykułów, które były cytowane ponad 3000 razy oraz dwóch patentów. Wielokrotnie był zapraszany do wygłoszenia wykładów na konferencjach międzynarodowych. Jest redaktorem i współautorem książki: Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology (New York, 2012). Realizowane przez prof. Woźniaka projekty były finansowane przez Ministerstwo Nauki, Fundację na Rzecz Nauki oraz kontrakt badawczy z NIH, USA.

Staże podoktorskie odbył w Laboratory of Clinical Investigations, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD, USA (2001–2004) i w Laboratory of Biomodelling, International Institute of Molecular and Cell Biology in Warsaw, Poland (2005–2007).

Krzysztof JÓŹWIAK, professor, PhD, DSc. is head of the Department of Biopharmacy at the Medical University of Lublin, Poland. His research interests include molecular mechanisms of neurotransmission and pharmacological interventions in neurologic and neurodegenerative disorders. He conducts medicinal chemistry projects by combining computational modeling with experimental (affinity and functional efficacy) studies on drugs targeting neuronal receptors (ligand gated ion channels and 7TM receptors). In his research he aims to develop substances with selective action on a specific subtype of a receptor and/or on a specific intracellular signaling event. Co-author of over 100 research articles a total of over 3300 citations, two patents and a number of invited lectures on international scientific conferences. Editor and co-author of the book: Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology (New York, 2012). His research was funded by five grants from the State Ministry of Science, three subsidies from the Foundation for Polish Science and a research contract from the National Institutes of Health, USA. Postdoctoral trainings at the Laboratory of Clinical Investigations, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD, USA (2001–2004), and the Laboratory of Biomodeling, International Institute of Molecular and Cell Biology in Warsaw, Poland (2005–2007). Recipient of the 2012 edition of the UCB-Ehrlich Award for Excellence in Medicinal Chemistry granted by the European Federation for Medicinal Chemistry.

Jest laureatem nagrody UCB-Ehrlich – Doskonałość w Chemii Medycznej European Federation for Medicinal Chemistry.

W latach 2016–2020 był członkiem Rady Narodowego Centrum Nauki.

Oliver KAYSER, prof., Doctor Honoris Causa Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (UMP), ukończył studia farmaceutyczne w roku 1991 na Uniwersytecie w Münster (Niemcy). Stopień doktora (Ph.D.) został Mu nadany w roku 1997 przez Wolny Uniwersytet w Berlinie na podstawie pracy wykonanej w Instytucie Technologii Farmaceutycznej i Biotechnologii.

W roku 2003, w tym samym uniwersytecie uzyskał stopień doktora habilitowanego. W latach 2004-2010 pracował w Uniwersytecie w Groningen (NL). Aktualnie jest profesorem Uniwersytetu Technicznego w Dortmundzie (Niemcy) oraz Dziekanem Wydziału Inżynierii Biologiczno- Chemicznej tej uczelni. Jednocześnie jest profesorem wizytującym UMP.

Profesor Kayser jest szeroko znanym specjalistą z zakresu biologii farmaceutycznej, szczególnie w odniesieniu do biotechnologicznych metod otrzymywania aktywnych związków z roślin leczniczych. Jednym z jego najważniejszych osiągnięć jest zastosowanie inżynierii genetycznej i biosyntezy kombinatorowej do produkcji rzadko występujących i tym samym kosztownych związków naturalnych takich jak paklitaksel, artemizynina i alkaloidy tropanowe.

Profesor Kayser jest autorem ponad 200 oryginalnych artykułów cytowanych ok. 10 000 razy.

Oliver KAYSER, Professor, Doctor Honoris Causa of Poznan University of Medical Sciences (PUMS), PL, graduated from Münster University (Pharmaceutical Sciences) in 1991. He obtained Ph.D. degree in 1997 at the Institute of Pharmaceutical Technology and Biotechnology of the Free University of Berlin and in 2003 post-doctoral degree (Habilitation) from the same institution. Subsequently, he was Guest Scientist at Robert Koch-Institute in Berlin. In the years 2004-2010 he was employed as Assistant Professor at the University of Groningen (NL). Currently he holds the position of Full Professor at the Technical University of Dortmund (Germany) and Dean of the Faculty of Bio- and Chemical Engineering. He is also visiting Professor for Pharmaceutical Biotechnology at PUMS. Professor Kayser is widely recognized specialist in pharmaceutical biology particularly regarding biotechnological methods for obtaining medicinal plant compounds. One of his prominent achievements is application of genetic engineering and combinatorial biosynthesis into production of rare and expensive natural compounds such as paclitaxel, artemisinin or tropane alkaloids. Professor Kayser published over 200 original papers cited almost 10 000 times.

He is very active in several scientific societies and expert teams. He is Editor-in chef or Editorial Board member of the prestigious journals from his field (Planta Medica, Current Pharmaceutical Biotechnology). He has rich teaching experience at the undergraduate and graduate levels including lectures as visiting professor, particularly within the EU programs such as ERASMUS.

Ewelina KORCZOWSKA, dr n. farm. ukończyła studia w 2001 roku na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W 2009 uzyskała tytuł specjalisty farmacji szpitalnej, a w 2019 – stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych na podstawie pracy doktorskiej zatytułowanej *„Ocena skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych”*.

Jest aktywnym członkiem Polskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Onkologicznych (PFSO) oraz Europejskiego Towarzystwa Farmacji Onkologicznej (ESOP – *European Society of Oncology Pharmacy*). W latach 2019–2022 pełniła funkcję Vice Prezydenta ESOPu. Jest członkiem Komitetu

Ewelina KORCZOWSKA, Dr., PharmD, received her Master of Pharmacy degree in 2001 from Poznan University of Medical Sciences. In 2009 she qualified as a specialist in hospital pharmacy and in 2019 she completed her doctoral thesis at the Poznan University of Medical Sciences evaluating environmental contamination with antineoplastic drugs in Polish hospitals.

Dr. Korczowska is an active member of Polish Association of Oncology Pharmacists (PSFO) and European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). She has been a Vice President Internal of ESOP (2019–2022). She is a member of the Education Committee supporting European Specialization in Oncology Pharmacy provided by

Kształcenia wspierającego Europejską Specjalizację Farmacji Onkologicznej prowadzonej przez Akademię Europejskiego Towarzystwa Farmacji Onkologicznej (EUSOP). Od 2009 pełni rolę koordynatora farmaceutycznego w badaniach klinicznych prowadzonych w miejscu pracy. Jest również pracownikiem Uniwersyteckiego Ośrodka Wsparcia Badań Klinicznych w Poznaniu.

W latach 2013–2019 była liderem międzynarodowego projektu badawczego „MASHA" (*Research about Environmental Contamination by Cytotoxics and Management of Safe Handling Procedures*) dotyczącym oceny skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi, przeprowadzonym w 28 europejskich szpitalach. Jest autorką kilku artykułów i streszczeń naukowych oraz współautorką Polskich Standardów Farmacji Onkologicznej (wyd. III). Wygłosiła ponad 40 wystąpień naukowych na sympozjach lokalnych, krajowych i międzynarodowych oraz uczestniczyła w ponad 60 międzynarodowych i polskich konferencjach z zakresu farmacji i onkologii. W 2016 roku otrzymała III nagrodę podczas Kongresu European Association of Hospital Pharmacists w Wiedniu, za abstrakt i plakat nt. *„Contamination with cytotoxic drugs in the workplace – ESOP pilot study"*. Aktualnie przewodniczy Special Interest Group (SIG) ESOPu ds. bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi i narażenia zawodowego.

the Academy of the European Society of Oncology Pharmacy (EUSOP).

Her pharmacy experience includes taking leadership roles in the safe handling of antineoplastic drugs and in the running of clinical trials in a hospital setting. She is the designated member of pharmacy staff for clinical trials at the site. From 2019 she has been employed at the University Clinical Research Support Center in Poznan.

Dr. Korczowska is an author of several articles and scientific abstracts and the co-author of the Polish Standards in Oncology Pharmacy (3rd edition). She has delivered more than 40 scientific presentations at local, national and international symposia and she has participated in over 60 scientific international and Polish conferences in the areas of pharmacy and oncology. In 2016 she was awarded 3rd Prize for the abstract and poster entitled "*Contamination with cytotoxic drugs in the workplace -– ESOP pilot study*" presented during the 21st Congress of EAHP, Vienna, 2016.

Dr. Korczowska is Chair of the ESOP Special Interest Group (SIG) on safe working and occupational exposure. Its objective is to make recommendations which lead to improvements in the safe handling of these drugs.

Justyna KOZIEJ – Prezes Dr Koziej Instytutu Badań Kosmetyków firmy, która od 30 lat bada bezpieczeństwo i właściwości kosmetyków. Doradza producentom kosmetyków w zakresie koncepcji, receptur i technologii z zachowaniem najwyższej jakości. Tworzy innowacyjne metody badawcze. Doskonale zna się na składach, badaniach, technologiach i regulacjach dotyczących produktów kosmetycznych. Jurorka konkursu organizowanego przez Wirtualne Kosmetyki: Love Cosmetics Awards.

Justyna KOZIEJ – President of Dr. Koziej Cosmetics Research Institute - a company that for 30 years has been specializing in conducting research and analyses of the properties and safety of cosmetic products.

She provides valuable advice to cosmetic producers regarding the concepts, recipes, and technologies of the highest quality. She also creates innovative research methods. She has an excellent knowledge with respect to the composition, R&D, and regulations of cosmetic products. Justyna is the author of many industry publications and the Juror of the competition organized by Wirtualne Kosmetyki: Love Cosmetics Awards.

Krzysztof KSIĄŻEK, profesor, biogerontolog, biolog nowotworów, patofizjolog, ur. w Krotoszynie, w 1976 r. Absolwent Oddziału Analityki Medycznej, Akademii Medycznej w Poznaniu (2000 r.). Doktor nauk medycznych (2003 r.), doktor habilitowany (2009 r.), profesor tytularny (2015 r.). Aktualnie profesor zwyczajny, zatrudniony na stanowisku kierownika Zakładu Patofizjologii Starzenia i Chorób Cywilizacyjnych oraz Uczelnianego Centrum Aparaturowego przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Autor 94 publikacji poświęconych patofizjologii starzenia się komórek mezotelialnych oraz znaczeniu

Krzysztof KSIĄŻEK, Professor, biogerontologist, cancer biologist, pathophysiologist, born in Krotoszyn, in 1976. Graduate of the Department of Medical Analytics, Medical University of Poznan (2000). He received his Ph.D. in 2003, D.Sc. (habilitation) in 2009, and professorship in 2015. Currently, a full professor and the head of the Department of Pathophysiology of Ageing and Civilization Diseases at the Poznań University of Medical Sciences (PUMS) and the head of the PUMS Core Facility. Author of 94 publications on the pathophysiology of mesothelial cell senescence and the role of cellular se-

procesu komórkowego starzenia w rozwoju przerzutów raka jajnika, o łącznym współczynniku IF= 352,054, cytowanych ponad 2000 razy. Indeks Hirscha 26. Kierownik 4. grantów Narodowego Centrum Nauki OPUS oraz 1. Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Promotor 5 rozpraw doktorskich i patron w jednym postępowaniu habilitacyjnym. W 2006 r. odbył staż postdoktorski w Institute of Ageing and Vitality, University of Newcastle upon Tyne, UK. Laureat ponad 20 prestiżowych nagród i stypendiów, w tym Nagrody Naukowej Ministra Zdrowia (4-krotnie), Wydziału Medycznego Polskiej Akademii Nauk, Polskiej Akademii Umiejętności, stypendysta The Royal Society London, Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz tygodnika POLITYKA. Członek Krajowej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach, Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN, ekspert Narodowego Centrum Nauki oraz Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Za zasługi w działalności na rzecz rozwoju medycyny oraz ochrony zdrowia publicznego odznaczony przez Prezydenta RP Złotym Krzyżem Zasługi. Członek wielu towarzystw naukowych, w tym Europejskiej Federacji Towarzystw Biochemicznych oraz Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem. Recenzent ad hoc współpracujący z ponad 50. czasopismami o randze międzynarodowej. W strukturach Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Przewodniczący Komisji ds. Studenckich Badań Naukowych.

nescence in the development of ovarian cancer metastasis, with a total IF= 352,054, cited more than 2,000 times. Hirsch index 26. Primary Investigator in four National Science Center OPUS grants and one Ministry of Science and Higher Education grant. Supervisor in five Ph.D. dissertations and patron in one habilitation. In 2006, he completed a postdoctoral fellowship at the Institute of Ageing and Vitality, University of Newcastle upon Tyne, UK. Recipient of more than 20 prestigious awards and fellowships, including the Scientific Award of the Minister of Health (4 times), the Faculty of Medicine of the Polish Academy of Sciences, the Polish Academy of Arts and Sciences, a fellow of The Royal Society London, the Ministry of Science and Higher Education and the magazine POLITYKA. Member of the National Ethical Committee for Animal Experiments, Committee on Physiological and Pharmacological Sciences of the Polish Academy of Sciences, expert of the National Science Center and the National Center for Research and Development. Awarded the Golden Cross of Merit by the President of the Republic of Poland for his contributions to medicine and public health. Member of many scientific societies, including the European Federation of Biochemical Societies and the European Association for Cancer Research. Ad hoc reviewer collaborating with more than 50 international journals. In the structures of the Poznan University of Medical Sciences, Chairman of the Committee for Student Research.

Roman LESYK stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskał w roku 1996 a doktora habilitowanego w roku 2005. Obecnie jest On profesorem chemii medycznej i farmaceutycznej na Wydziale Farmaceutycznym Narodowego Uniwersytetu Medycznego im. Danyła Halickiego we Lwowie. W latach 2004-2014 pełnił funkcję Dziekana tamtejszego Wydziału Farmaceutycznego, a począwszy od roku 2015 jest Kierownikiem Katedry Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej na Wydziale Farmaceutycznym. Od roku 2018, jest On również zatrudniony na etacie profesora w Katedrze Biotechnologii i Biologii Komórki w Wyższej Szkole Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie.

Roman Lesyk jest światowej klasy specjalistą w dziedzinie chemii medycznej. Jego główne kierunki badań dotyczą poszukiwania nowych cząsteczek potencjalnie lekopodobnych pośród azotowych związków heterocyklicznych z wykorzystaniem połączonych metodologii tradycyjnej syntezy organicznej oraz innowacyjnych technologii obliczeniowych (takich jak modelowanie i dokowanie molekularne, analiza QSAR, wirtualne badania przesiewowe itp.) Jest On członkiem Komitetów Redakcyjnych wielu czasopism, m.in.: Scientia Pharmaceutica (Austria) Mini-Reviews in Organic Chemistry (Holandia) Journal of Applied Pharmaceutical Sciences (Indie) Acta Poloniae Pharmaceutica (Polska), Biopolymers and Cell (Ukraina).

Roman LESYK defended his PhD in 1996 and received the habilitation for professorship in 2005. Roman Lesyk is professor of the pharmaceutical/medicinal chemistry at Danylo Halytsky Lviv National Medical University. During 2004-2014 he served as Dean of the Pharmaceutical Faculty, starting 2015 as currently active Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry. Since 2018, Professor Lesyk also works as a professor of the Department of Biotechnology and Cell Biology at the University of Information Technology and Management in Rzeszow.

Roman Lesyk is a specialist in the field of medicinal chemistry. His main direction of research is search for potential drug-like molecules among nitrogen-containing heterocycles, using combination of traditional organic synthesis and innovative technologies (molecular docking and modelling, QSAR-analysis, virtual screening, etc). He is a member of the editorial boards of: „Scientia Pharmaceutica" (Austria), „Mini-Reviews in Organic Chemistry" (Netherlands), "Journal of Applied Pharmaceutical Science" (India), "Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research" (Poland), „Biopolymers and Cell" (Ukraine), etc.

Roman Lesyk has been twice awarded with the Medal of the Rector of the Poznań University of Medical Sciences (2006, 2010). He is a Honorary member of the Turkhan-Muravi Association of Radiobiology and Radiation

Roman Lesyk był dwukrotnie wyróżniany Medalem Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (2006 i 2010). W roku 2018 został On honorowym członkiem Gruzińskiego Towarzystwa Radiobiologii i Radioochrony im. Turkhana-Muraviego a w roku 2019 został doktorem honorowym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W tym samym roku uzyskał wyróżnienie prestiżową Narodową Ukraińską Nagrodą w zakresie Nauki i Technologii za badania nad wysoce selektywnymi metodami syntezy związków heterocyklicznych oraz projektowaniem materiałów funkcjonalnych i ich składników wykorzystywanych w rozwoju leków.

Protection (Georgia, 2018) and Doctor Honoris Causa of Poznań University of Medical Sciences (Poland, 2019). Prof. Roman Lesyk was awarded the 2019 Ukrainian State Prize in Science and Technology for his research in the field of high-selective methods of heterocyclic compounds synthesis, components of functional materials and drug design.

Kamil LISEK, PhD. Urodzony w Poznaniu, magister biologii eksperymentalnej na Uniwersytecie Adama Mickiewicza w Poznaniu, obronił doktorat z Biomedycyny Molekularnej na Uniwerystecie w Trieście pod kierownictwem Gianniego Del Sal'a

na temat onkogennych funkcji mutanta p53 w raku piersi. Obecnie pracuje jako postdoc nad modelowaniem raka piersi w różnych modelach (myszy, organoidy, linie komorkowe) w laboratorium Waltera Birchmeiera w MDC w Berlinie.

Zainteresowania: szlaki sygnalowe, p53, mutant p53, mysie modele raka, organoidy, wnt, rakowe komorki macierzyste, plastyczność komorek nowotworowych, mikrośrodowisko guza, nowe terapie, achillessowe piety raka.

Kamil LISEK, Poznan born, Master degree in Experimental Biology at AMU Poznan, PhD in Molecular Biomedicine at University of Trieste with Giannino Del Sal on mutant p53 oncogenic functions in breast cancer. Currently working on modelling of breast cancer with different models (mouse, organoid, cell lines) in the lab of Walter Birchmeier at MDC, Berlin. Member of: Italian Society for Cellular Biology and Differentiation - ABCD; German Society for Biochemistry and Molecular Biology - GBM; European Association for Cancer Research (EACR). Main scientific interests are: signaling pathways, p53, mutant p53, mouse models of cancer, organoids, Wnt, cancer stem cells, tumor plasticity, tumor microenvironment, novel treatment strategies, cancer cell vulnerabilities

Janina LULEK, prof. dr hab. n. farm, prof. zw., Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, jlulek@ump.edu.pl

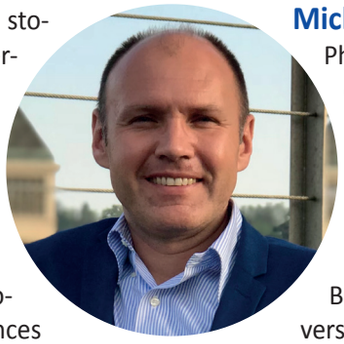
Po ukończeniu studiów farmaceutycznych na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (UMP) prof. Janina Lulek przez wiele lat pracowała jako nauczyciel akademicki w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej macierzystej uczelni. W tym czasie jej badania były ściśle związane z analitycznymi i ekotoksykologicznymi aspektami trwałych zanieczyszczeń organicznych (WWA, PCB). Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 1985 r., a doktora habilitowanego w 1999 r. W 2007 r. uzyskała tytuł profesora a od 2012 r. pracuje na stanowisku profesora zwyczajnego. Od 2007 do 2021 roku jako kierownik Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku UMP zmieniła zakres swoich zainteresowań badawczych. W ostatnich latach jej działalność naukowa koncentruje się głównie na zaawansowanych systemach dostarczania leków (nośniki krzemionkowe i elektroprzędzone biodegradowalne materiały polimerowe), preformulacji i formulacji (mikro i nanocząstki, minitabletki) oraz badaniach

Janina LULEK, full professor, PhD. MSc, Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences in Poznan, Poland, jlulek@ump.edu.pl

After completing pharmaceutical studies at the Poznan University of Medical Sciences (PUMS), Prof. Janina Lulek worked as an academic teacher in the Department of Inorganic and Analytical Chemistry of PUMS for many years. At this time, her research was closely related to analytical and ecotoxicological aspects of persistent organic pollutants (PAHs, PCBs). She obtained PhD in pharmaceutical sciences in 1985 and completed her habilitation in 1999. In 2007 she received the title of full professor. From 2007 to 2021, as the head of the Department of Pharmaceutical Technology (PUMS), she changed the scope of her scientific interest. In recent years, her scientific activities are focused mainly on the advanced drug delivery systems (silica carriers and electro-spun biodegradable polymeric materials), preformulation and formulation (micro and nanoparticles, minitablets) and in-vitro dissolution/drug release studies. She is the author of many peer-reviewed papers and the leader

rozpuszczania/uwalniania leków in vitro. Jest autorką wielu recenzowanych artykułów naukowych oraz liderem kilku krajowych i międzynarodowych projektów naukowych, a także licznych projektów realizowanych z przemysłem farmaceutycznym. Od dwudziestu lat jest koordynatorem współpracy UMP – UL (Lorraine University, Nancy). Wielkim wyzwaniem w jej karierze akademickiej jest koordynacja międzynarodowego i międzyresortowego projektu ORBIS (www.orbisproject.eu, H2020-MSCA-RISE-2017), finansowanego z funduszy Komisji Europejskiej. Prof. Lulek była promotorem 8 wyróżnionych rozpraw doktorskich, a obecnie pod jej kierunkiem finalizowane są 2 przewody doktorskie. Dwóch jej doktorantów obroniło prace doktorskie w oparciu o porozumienie co-tutelle (PUMS – UL), a dwóch innych pochodzi z firm farmaceutycznych. W 2021 roku prof. Lulek została uhonorowana Nagrodą Indywidualną Ministra Zdrowia za całokształt działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej. Profesor Lulek jest zapalonym miłośnikiem gór i rodzinnych wycieczek rowerowych.

of several national and international scientific projects and numerous projects conducted with the pharmaceutical industry. For twenty years she has been a coordinator of PUMS – UL (Lorraine University, Nancy) cooperation. The great challenge for her carrier is a coordination of European Commission project ORBIS (www.orbisproject.eu, H2020-MSCA-RISE-2017). Prof. Lulek was the promotor of 8 awarded doctoral dissertations and currently 2 PhD thesis are being finalized under her supervision. Two of her PhD students have defended their doctoral theses based on co-tutelle agreement (PUMS – UL) and two another come from pharmaceutical companies. Prof. Lulek is keen lover of mountains and family bicycle trips.



Michał MASTERNAK, profesor, uzyskał stopień doktora nauk biologicznych na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w 2002 roku. Następnie rozpoczął pracę na Southern Illinois University na stanowisku Post-Doc, gdzie podjął się badań z zakresu genetyki starzenia się i długowieczności. W 2004 roku uzyskał stanowisko Associate Professor. W 2011 roku dołączył do Burnett School of Biomedical Sciences na University of Central Florida, gdzie założył swoje laboratorium badawcze. W 2021 uzyskał tytuł profesora z nominacji Prezydenta RP.

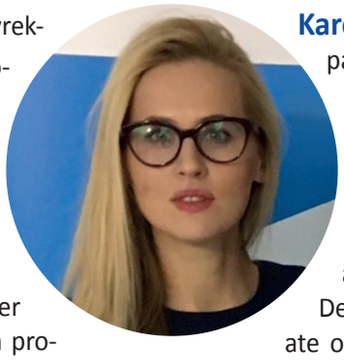
Głównym celem jego laboratorium jest badanie mechanizmu genetycznego u zmutowanych myszy, który pomaga im żyć znacznie dłużej w porównaniu do normalnych miotów. Jego obecne badania koncentrują się na powiązaniu sygnalizacji somatotropowej i insulinowej ze zmianami metabolicznymi oraz na badaniu roli komórek senescentnych w procesie starzenia się i rozwoju chorób związanych z wiekiem.

Profesor Masternak aktywnie uczestniczy w nauczaniu na poziomie magisterskim i licencjackim na University of Central Florida, drugim co do wielkości uniwersytecie w Stanach Zjednoczonych. Jest redaktorem pomocniczym w wielu czasopismach, w tym: Experimental Gerontology, Journals of Gerontology, GeroSciences, Frontiers of Endocrinology oraz Aging Pathology and Therapies. Jest także stałym członkiem sekcji badań and starzeniem się i geriatrią Narodowego Instytutu Zdrowia w Stanach Zjednoczonych.

Michal MASTERNAK, professor, received his Ph.D. in Biological Sciences from Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznan, Poland in 2002. After graduating he completed post-doctoral training in genetics of aging and longevity at Southern Illinois University and in 2004, he was promoted to Assistant Professor. In 2011 he joined Burnett School of Biomedical Sciences at University of Central Florida as Associate Professor where he established his one research laboratory. In 2021 he received Titular Professor degree nominated by the President of the Republic of Poland.

The main goal of his laboratory is to study the genetic mechanism in mutant mice that help them to live much longer than their normal littermates. His current research is focused on relating somatotropic and insulin signaling to metabolic alterations and investigating the role of senescent cells in process of aging and development of age-related diseases.

Professor Masternak is also actively participating in graduate and undergraduate teaching at University of Central Florida, the second largest university in the United States of America. He serves as an associate editor in multiple journals including Experimental Gerontology, Journals of Gerontology, GeroSciences, Frontiers of Endocrinology, and Aging Pathology and Therapies, and he is also a standing member of Aging System and Geriatrics study section at National Institute of Health.



Karolina Maria NOWAK, dr n. farm., dyrektor Wydziału Innowacji i Rozwoju Biotechnologii, Agencji Badań Medycznych. Absolwentka Canadian Executive MBA. Stypendystka programu „Top 500 Innovators" na Uniwersytecie Stanforda. Stażystka w Instytucie Biomaterials and Advanced Drug Delivery, School of Medicine, Uniwersytetu Stanforda. Naukowiec wizytujący w Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School w ramach projektu pt. The investigation of mechanisms of resistance of different API using sensitive and resistant cell lines in Triple Negative Breast Cancer. Twórczyni patentu pt. Wieloskładnikowy system dozębodołowy zaprezentowanego na konferencjach m.in. w Japonii i Chinach. Koordynatorka WP 2 tj. współtworzenie strategii w obszarze Chorób Rzadkich w Europie Środkowo-Wschodniej w ramach European Joint Programme on Rare Diseasas (Horyzont 2020). Uczestniczka licznych szkoleń z zakresu komercjalizacji nauki i przedsiębiorczości. Dr Nowak posiada dwunastoletnie doświadczenie w prowadzeniu prac badawczo-rozwojowych w sektorze biomedycznym jak również w zarządzaniu i prowadzeniu projektów komercyjnych w obszarze farmaceutycznym.

Karolina NOWAK, Dr, is director of the Department of Innovation and Biotechnology Development in Medical Research Agency.

She was a visiting scientist at Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute. She received a prestigious scholarship at Stanford University and did an Internship at Stanford Biomaterials and Advanced Drug Delivery Laboratory. Doctor Nowak is a graduate of Executive MBA at ESG University of Quebec at Montreal and SGH. She is a patent inventor of new pharmaceutical drug formulation dedicated for patients with alveolar osteitis and she is an active scientist in the field of Pharmaceuticals, drug formulations and molecular biology.

She has participated in numerous national and international projects. Beside her scientific activities she has experience in managing 2 commercial projects in area of drug development.

Jarosław PIECZURO – Dyrektor ds. Rozwoju i Innowacji w Biofarm Sp. z o.o., Członek Zarządu Biofarm Sp. z o.o., 24 lata pracy w Biofarm Sp. z o.o.

Jarosław Pieczuro uzyskał stopień magistra inżyniera biotechnologii na Akademii Rolniczej im. Augusta Cieszkowskiego w Poznaniu (obecnie Uniwersytet Przyrodniczy) w 1998 roku. Swoją karierę w Biofarm rozpoczął w tym samym roku od prac badawczo-administracyjnych. Wraz ze stażem pracy jego obowiązki zwiększały się o opracowanie dokumentacji nowych produktów leczniczych, zarówno do agencji krajowych, jak i zagranicznych. Brał również bezpośredni udział w procesie wdrażania dobrej praktyki wytwarzania i uzyskania przez Biofarm certyfikatu GMP. Od 2001 roku odpowiedzialny był za współtworzenie i koordynację prac Działu Rozwoju w Biofarm, którego następnie, od 2004 roku, został kierownikiem. W tym okresie nastąpił istotny wzrost zatrudnienia oraz utworzenia nowej jednostki – Działu Badawczo-Rozwojowego na który składały się Laboratorium Badawcze oraz Laboratorium Technologiczne. Od 2013 roku pełnił funkcję Wicedyrektora ds. Rozwoju nadzorując prace całego obszaru badawczo-rozwojowego i rejestracyjnego. W 2018 roku objął stanowisko Dyrektora ds. Rozwoju i Innowacji z odpowiedzialnością rozszerzoną o Kontrolę i Zapewnieni Jakości. Od 2019 roku pełni funkcję Członka Zarządu Biofarm Sp. z o.o.

Jarosław PIECZURO – Development & Innovation Director at Biofarm Sp. z o.o., Member of the Management Board of Biofarm Sp. z o.o., 24 years of work in Biofarm Sp. z o.o.

Jarosław Pieczuro graduated from Poznan agriculture Academy (currently Poznan University of Live Sciences) in 1998 with a master engineer degree in Biotechnology. Since 1998 he made his career in Biofarm initially on research and administration. His work and responsibilities grew from year to year, and included development and preparation of medicinal product dossier, both for national and foreign Competent Authorities and business contacts. He was also involved in the process of Good Manufacturing Practice implementation and granting GMP Certificate by Biofarm. Since 2001 he was responsible for co-creating and coordinating of Development Department at Biofarm of which he became a manager in 2004. Since then department employment increased and a new Research & Development Department was created , consisting of the Research Laboratory and Technology Laboratory. Since 2013 he was the Deputy Director of Development responsible for the whole research and development and regulatory area. Since 2019 he became a Development & Innovation Director responsible additionally for Quality Control/ Quality Assurance. Since 2019 he serves as a Member of the Biofarm Management Board.

Błażej RUBIŚ, prof. dr hab., ukończył biotechnologię na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu w 2000 roku i rozpoczął pracę na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP) w Katedrze Biochemii i Biologii Molekularnej. W 2005 roku przeniósł się do Katedry Biochemii Farmaceutycznej UMP, a rok później obronił doktorat w naukach biologicznych. W tym okresie (2008/2009) uzyskał Stypendium Rządu Polski i Austrii i spędził trzy miesiące w Biocentrum Uniwersytetu Medycznego w Innsbrucku w Austrii. Od 2008 roku pracuje w Zakładzie Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej. Od 2016 roku jest kierownikiem tej Katedry. W 2014 roku ukończył dwuletni staż podoktorski z genetyki molekularnej nowotworów na Brown University, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Providence, RI, USA. W 2020 roku otrzymał z rąk Prezydenta RP tytuł profesora.

Głównym celem prac badawczych w kierowanym przez niego laboratorium jest badanie mechanizmów molekularnych związanych z karcynogenezą, aby znaleźć skuteczniejsze sposoby eliminowania komórek rakowych. W szczególności jego obszar zainteresowań obejmuje telomery i telomerazę, a także śmierć komórek i lekooporność. Jego obecne badania koncentrują się na powiązaniu ekspresji i aktywności telomerazy z potencjałem metastatycznym komórek nowotworowych.

Profesor Rubiś jest również członkiem kadry dydaktycznej PUMS. Pełni funkcję recenzenta w wielu czasopismach, a także jest stałym członkiem FEBS.

Blazej RUBIS, Professor, graduated in biotechnology from Poznan University of Agriculture in 2000 and started working at the Karol Marcinkowski University of Medical Sciences (PUMS) in Poznan in the Department of Biochemistry and Molecular Biology. In 2005 he moved to the Department of Pharmaceutical Biochemistry, and the following year he received his Ph.D. in Biological Sciences from PUMS. During this time (2008/2009), he obtained a Scholarship from the Polish and Austrian Governments and spent three months at the Biocenter of Medical University in Innsbruck, Austria. Since 2008 he has been working in the Department of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Since 2016 he has been a Head of this Department. In 2014 he completed a 2-year post-doctoral training in molecular genetics of cancer at Brown University, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Providence, RI, USA. In 2020 he received the title of full Professor from the President of the Republic of Poland.

The main goal of his laboratory is to study the molecular mechanisms associated with carcinogenesis to find more efficient ways to target and eliminate cancer cells. Specifically, his area of interest covers telomeres and telomerase as well as cell death and drug resistance. His current research is focused on relating telomerase expression and activity with the metastatic potential of cancer cells.

Professor Rubis is also a member of the teaching staff at PUMS. He serves as a reviewer in multiple journals, and he is also a standing member of FEBS.

Rafał STASZEWSKI – Adiunkt w Katedrze i Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych oraz Pracowni Farmakoekonomiki Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Dyrektor Generalny i członek zarządu Uniwersytetu. Ukończył także studia podyplomowe w zakresie: Public Relations w Praktyce (Akademia Leona Koźmińskiego w Warszawie), Zarządzanie Finansami (Uniwersytet Ekonomiczny w Poznaniu) oraz obecnie — Executive Master of Business Administration na Uniwersytecie im. Mikołaja Kopernika w Toruniu. Członek Rady Naukowej Agencji Badań Medycznych oraz zespołu ekspertów ochrony zdrowia przy Rzeczniku Praw Obywatelskich.

Trener w licznych szkoleniach dotyczących obszaru zarządzania w ochronie zdrowia, komunikacji z pacjentami oraz badań klinicznych. Naukowo zainteresowany zdrowiem publicznym, promocją zdrowia oraz komunikacją i PR w ochronie zdrowia. Współpracował m.in. ze Szpitalem Klinicznym Przemienienia Pańskiego UM w Pozna-

Rafał STASZEWSKI – Assistant professor at the Department and Clinic of Hypertensiology, Angiology and Internal Diseases and the Laboratory of Pharmacoeconomics of Hypertension, Poznan University of Medical Sciences. General Director and member of the University Board. He also completed post-graduate studies in: Public Relations in Practice (Kozminski University in Warsaw), Financial Management (Poznań University of Economics) and currently - Executive Master of Business Administration at the University of Nicolaus Copernicus in Toruń. Member of the Scientific Council of the Medical Research Agency and a team of health protection experts at the Human Rights Defender.

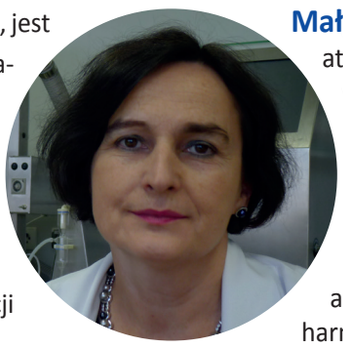
A trainer in numerous trainings in the area of management in health care, communication with patients and clinical trials. Scientifically interested in public health, health promotion as well as communication and PR in health care. He collaborated, among others with the Clinical Hospital of the Transfiguration of the Lord in Poznań, with the Marshal's Office, with the Greater Poland Center

niu, z Urzędem Marszałkowskim, z Wielkopolskim Centrum Zdrowia Publicznego, z DGA S.A., z Wydawnictwem Medycznym Termedia. Ponadto współautor i kierownik projektu Wielkopolska Onkologia, programu profilaktyki zdrowotnej i programu inwestycyjnego realizowanego ze środków norweskich (projekt wyróżniony na European Public Health Conference). Redaktor książek poświęconych problematyce organizacji ochrony zdrowia i autor prac w czasopismach i podręcznikach akademickich. Członek zarządu Polskiego Towarzystwa Nauk o Zdrowiu. Ostatnio współredaktor książki Uwarunkowania kulturowe opieki nad pacjentem. Prowadzi zajęcia dla studentów Wydziału Lekarskiego, Medycznego oraz Nauk o Zdrowiu na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu m.in. z problematyki komunikacji z pacjentem, PR i marketingu., a także pacjenta odmiennego kulturowo.

of Public Health, with DGA SA, with the Termedia Medical Publishing House. In addition, co-author and manager of the Wielkopolska Oncology project, a health prevention program and an investment program implemented with Norwegian funds (project awarded at the European Public Health Conference). Editor books on the issues of health care organization and author of papers in journals and academic textbooks. Member of the board of the Polish Society of Health Sciences. Recently, co-editor of the book Cultural determinants of patient care. He conducts classes for students of the Faculty of Medicine and Health Sciences at the Poznan University of Medical Sciences, among others on the issues of communication with the patient, PR and marketing, the culturally different patient.

Franciszek STEPANEK, prof., uzyskał stopień doktora inżynierii chemicznej w 2000r nadany wspólnie przez Politechnikę w Pradze i Uniwersytet Piotra i Marii Curie w Paryżu. Swoją karierę zawodową rozpoczął w dziale badawczym firmy Unilever w Wielkiej Brytanii w obszarze detergentów proszkowych. Później powrócił na uczelnię, gdzie w Imperial College London stworzył grupę badawczą zajmującą się technologią cząstek. Od 2008 roku jest profesorem inżynierii chemicznej na Politechnice w Pradze w Republice Czeskiej. Obecnie pełni funkcję dyrektora naukowego Centrum Aplikacyjnych Badań Farmaceutycznych (Pharmaceutical Applied Research Centre, The PARC). Jego zainteresowani naukowe obejmują systemy dostarczania leków, inżynieryjne procesy farmaceutyczne oraz robotykę chemiczną. Opublikował ponad 200 artykułów naukowych, 6 patentów i zainicjował założenie dwóch start-up-ów. Za swoją pracę prof. Stepanek otrzymał kilka nagród, w tym Medal Moultona, Nagrodę Friedricha Wilhelma Bessela, Nagrodę Philipa Leverhulme, Nagrodę Wernera von Siemensa czy Stypendium Fulbrighta. Franciszek jest zapalonym pszczelarzem i ukończył Mistrzostwa Świata Ironman na Hawajach.

Frantisek STEPANEK, prof., obtained a PhD in chemical engineering in 2000 jointly from the University of Chemistry and Technology in Prague and Université Pierre et Marie Curie in Paris. He started his professional career at Unilever R&D in the UK in the area of powder detergents, later moving back to academia to Imperial College London where he established a research group on particle technology. Since 2008 he is a professor of chemical engineering at the University of Chemistry and Technology in Prague, Czech Republic. At present, he is the scientific director of the Pharmaceutical Applied Research Centre (The PARC). His research interests include drug delivery, pharmaceutical process engineering and chemical robotics. He has published over 200 research articles, 6 patents and initiated the foundation of two start-up companies. Prof. Stepanek has received several awards for his work including the Moulton Medal, the Friedrich Wilhelm Bessel Award, the Philip Leverhulme Prize, or the Werner von Siemens Award, or the Fulbright Scholarship. Frantisek is a keen beekeeper and a finisher of the Ironman World Championships in Hawaii.



Małgorzata SZNITOWSKA, prof. dr hab., jest farmaceutą, absolwentem Wydziału Farmaceutycznego AM w Gdańsku (1984). Od roku 2002 jest kierownikiem Katedry Farmacji Stosowanej na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2008-2012 była w Uczelni Prorektorem ds. Nauki. Jest specjalistą w dziedzinie technologii postaci leku, biofarmacji i farmacji aptecznej.

Małgorzata SZNITOWSKA is a Professor at the Medical University of Gdansk, Poland, where she was graduated as a pharmacist in 1984. In 2002 was appointed as Head of the Department of Pharmaceutical Technology. Between 2008 and 2012 she was a Vice-Rector for Research at the Medical University in Gdansk. Prof. M. Sznitowska is an expert in pharmaceutical technology, biopharmacy and pharmaceutical practice.

Współpracowała z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych (URPLWMiPB) i jest wieloletnim członkiem Komisji Farmakopei. Posiada bogate doświadczenie we współpracy z przemysłem. Minister Zdrowia powierzył jej w roku 2007 funkcję konsultanta krajowego ds. farmacji przemysłowej. Intensywnie uczestniczy w kształceniu przeddyplomowym i podyplomowym kadr dla przemysłu farmaceutycznego. Tworzyła program studiów magisterskich „Przemysł farmaceutyczny i kosmetyczny"

Jest współautorem lub autorem ponad 200 publikacji naukowych. Między innymi w jej dorobku znalazły się: podręczniki „Biofarmacja" i „Farmacja Stosowana. Technologia Postaci Leku". Jest współtwórcą 5 patentów.

She closely cooperates with pharmaceutical industry in Poland being also a member the Polish Pharmacopoeial Commission. Since 2007 she is a national consultant in industrial pharmacy for Ministry of Health. Intensively participates in undergraduate and postgraduate education for the pharmaceutical industry. She created the master's degree program "Pharmaceutical and Cosmetics Industry"

Prof. Małgorzata Sznitowska has published more than 200 research articles and is a co-author of 5 patents . She is an author and editor of textbooks: on pharmaceutical technology and on biopharmacy.

Ewa TRATKIEWICZ uzyskała stopień naukowy doktora na Politechnice Warszawskiej w 2007 roku. Po ukończeniu studiów zdobywała doświadczenie w branży farmaceutycznej pracując w polskich firmach takich jak Celon Pharma S.A i Polpharma. Odpowiedzialna za rozwój produktów innowacyjnych począwszy od I fazy badania klinicznego, jak również za rozwój produktów generycznych. Posiada doświadczenie w zarządzaniu podzespołami R&D tj. zespołem analitycznym i formulacyjnym. Osoba zaangażowana w przygotowanie dokumentacji rejestracyjnej, część jakościowa wniosku.

Ewa TRATKIEWICZ, received her Ph.D. from the Warsaw University of Technology in 2007. After graduation she has been gaining experience in pharmaceutical industry working in polish companies like Celon Pharma S.A and Polpharma. Managing development process for innovative products starting from phase I of clinical study as well as for generic products. She has experience in managing a R&D sub-teams i.e. analytical and formulation. A person involved in the preparation of registration documentation, quality part of the application.

Petr ZIMCIK, profesor, uzyskał stopień naukowy doktora farmacji na Uniwersytecie Karola w Pradze, na Wydziale Farmaceutycznym w Hradec Kralove w Czechach w 2004 roku. W okresie po ukończeniu studiów odbył kilkumiesięczne staże naukowe w renomowanych instytucjach badawczych (Ruprecht-Karls Universität Heidelberg, NTNU Trondheim, Université Pierre and Marie Curie Paris, University of East Anglia Norwich). Kontynuował również swoją karierę naukową w macierzystej uczelni, gdzie w 2018 roku został profesorem i założył własną grupę badawczą – grupę zajmującą się badaniem azaftalocyjanin.

Jego badania ukierunkowane są na syntezę ftalocyjanin oraz ocenę parametrów fotofizycznych i właściwości biologicznych tych interesujących związków w odniesieniu do różnych zastosowań ściśle związanych z absorpcją światła, w tym w terapii fotodynamicznej, jako czujników fluorescencyjnych, a także wygaszaczy dla sond do hybrydyzacji DNA.

Oprócz nauczania przedmiotu Chemia farmaceutyczna i kierowania liczną grupą studentów studiów licencjackich i podyplomowych, Pan Profesor pełni także funkcję Prodziekana ds. inwestycji i rozwoju technicznego macierzystego Wydziału. Jest poandto członkiem panelu ewaluacyjnego największej krajowej agencji grantowej – Czeskiej Fundacji Nauki oraz członkiem międzynarodowej rady doradczej czasopisma Macroheterocycles.

Petr ZIMCIK, Professor, finished his Ph.D. in Pharmaceutical chemistry in Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Czech Republic in 2004. During his postgraduate studies he visited several research institutions (Ruprecht-Karls Universität Heidelberg, NTNU Trondheim, Université Pierre and Marie Curie Paris, University of East Anglia Norwich) where he always spent several months. He also continued his academic journey in his alma mater where he became professor in 2018 and established his own research group – Azaphthalocyanine group.

His research is oriented on the synthesis of phthalocyanines and investigation of photophysical parameters and biological properties of these interesting compounds in relation to various applications closely connected with light absorption – photodynamic therapy, fluorescence sensors or dark quenchers in DNA hybridization probes.

Besides teaching the subject Pharmaceutical chemistry and supervising number of undergraduate and postgraduate students, he is currently also vice-dean for investment and technical development of the faculty. He is member of the evaluation panel of the biggest national grant agency – Czech Science Foundation and member of international advisory board of journal Macroheterocycles.

Streszczenia/Abstracts

1 Synteza i charakterystyka fizykochemiczna oraz biologiczna pochodnych kurkuminy o działaniu przeciwnowotworowym wobec komórek nowotworu pęcherza moczowego 29
Synthesis, physicochemical and biological characterization of curcumin derivatives with antitumor activity against bladder cancer cells 29
Paweł Bakun, Paulina Kobyłka, Dariusz T. Młynarczyk, Małgorzata Kucińska, Tomasz Koczorowski, Marek Murias, Tomasz Gośliński

2 Nowe pochodne 2-(cykloheksyloamino)thiazol-4(5***H***)-onu jako inhibitory dehydrogenazy 11β-hydroksyteroidowej typu 1 30
New 2-(cyclohexylamino)thiazol-4(5***H***)-one derivatives as inhibitors of 11βhydroxyteroid dehydrogenase type 1 30
Szymon Baumgart, Renata Studzińska, Daria Kupczyk

3 Mimetyk BH3 MIM1 potęguje cytotoksyczny efekt moksifloksacyny względem komórek czerniaka melanotycznego i amelanotycznego 31
BH3 mimetic MIM1 intensified the cytotoxic effect of moxifloxacin toward melanotic and amelanotic melanoma cells 31
Artur Beberok, Rafał Warzecha, Dorota Wrześniok

4 Różnorodne strategie syntezy dimerów triterpenowych, jako związków farmakologicznie aktywnych.....32
Different strategies in synthesis of triterpene dimers as pharmacologically active compounds.....32
Barbara Bednarczyk-Cwynar

5 Pochodne pirazolopirydyny jako potencjalne inhibitory kinazy 3fosfatydyloinozytolu (PI3K).....33
Pyrazolopyridine derivatives as potential phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitors 33
Marek K. Bernard, Jacek Kujawski, Piotr Łochowicz

6 Wpływ nowej pochodnej tiazolidynonu z trastuzumabem na autofagię w komórkach raka żołądka AGS 33
The effect of a novel thiazolidinone derivative with trastuzumab on autophagy in AGS gastric cancer cells 34
Anna Bielawska, Agnieszka Gornowicz, Wojciech Szymanowski, Roman Lesyk, Krzysztof Bielawski

7 Wpływ nowej pochodnej tiazolidynonu i przeciwciała anty-HER2 (pertuzumab) na apoptozę komórek raka żołądka AGS 34
The effect of a new thiazolidinone derivative and anti-HER2 antibody (pertuzumab) on apoptosis of gastric cancer cells AGS 35
Krzysztof Bielawski, Robert Czarnomysy, Wojciech Szymanowski, Agnieszka Gornowicz, Roman Lesyk, Anna Bielawska

8 Związki fenolowe z kultur kalusowych wybranych gatunków roślin 35
Phenolic compounds from callus cultures of selected plant Species 36
Anna Budzianowska, Anastasia Hermosaningyas, Małgorzata Kikowska, Jaromir Budzianowski, Barbara Thiem

9 Biotechnologiczna produkcja 4'-***o***-glukozydu kwasu rozmarynowego z rodzaju *Eryngium* o znaczeniu w kosmetologii 36
Biotechnological production of rosmarinic acid 4'-o-β-glucoside of the genus Eryngium of importance in cosmetology 37
Jaromir Budzianowski, Anna Budzianowska, Małgorzata Kikowska

10 Wpływ hipoksji na ekspresję białka p53 w komórkach raka sutka (MCF7) oraz w komórkach transfekowanych wektorem prolidazy (MCF7^{PL}) 37
The effect of hypoxia on p53 protein expression in breast cancer cells (MCF7) and cells transfected with prolidase vector (MCF7^{PL}) 38
Magda Chalecka, Natalia Kowalczuk, Arkadiusz Surażyński

11 Membrany chitozanowe zawierające związki bioaktywne jako potencjalne materiały opatrunkowe 38
Chitosan membranes containing bioactive compounds as potential wound dressings 39
Dorota Chełminiak-Dudkiewicz, Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski, Kinga Mylkie, Marta Ziegler-Borowska

12 Pochodne pirazyny odpowiedzialne za zapach czekolady 39
Pyrazine derivatives responsible for the odour of chocolate ..40
Alina Cherniienko, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

13 Amorficzne, stałe dyspersje fosfolipidowo-polimerowe: przygotowanie, charakterystyka i ocena wpływu składu na rozpuszczalność trudno rozpuszczalnego leku – fenofibratu 40
Phospholipid/polymer-based amorphous solid dispersions: preparation, characterization, and impact of composition on the dissolution behavior of the poorly soluble drug, fenofibrate.....41
Mikołaj Czajkowski, Bartłomiej Milanowski, Annette Bauer-Brandl, Martin Brandl, Paulina Skupin-Mrugalska

14 Polskie czasopiśmiennictwo kosmetologiczne od 1996 roku ..41
Polish cosmetology journals since 1996 42
Lena Czapowska, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

15 Ocena skojarzonego działania bakuchiolu z 5-fluorouracylem na komórki raka jelita grubego 42
The intensification of anticancer activity of 5-fluorouracil by bakuchiol as a possible option for inhibition of colorectal cancer 42
Robert Czarnomysy, Dominika Radomska, Krzysztof Bielawski

16 Pochodne 1,3,5-triazyny jako dualne inhibitory 5-HT$_6$R/FAAH w poszukiwaniu nowej terapii choroby Alzheimera 43
1,3,5-triazine derivatives as dual inhibitors of 5-HT$_6$R/FAAH in search of new therapy for Alzheimer's disease 43
Kinga Czarnota-Łydka, Grzegorz Satała, Leonardo Brunetti, Antonio Laghezza, Luca Piemontese, Modesto de Candia, Rosa Purgatorio, Magdalena Gumułka, Katarzyna Kucwaj-Brysz, Antonio Carrieri, Jadwiga Handzlik

17 Opracowanie i walidacja metody HPLC do oznaczania honokiolu w nanoemulsji lipidowej 44
Development and validation of HPLC method for honokiol determination in the lipid nanoemulsion 44
Joanna Czerniel, Aleksandra Gostyńska, Jakub Brzozowski, Joanna Kuźmińska, Maciej Stawny

18 Opracowanie mieszanych miceli zawierających kurkuminę.....45
Development of curcumin-loaded mixed micelles 45
Joanna Czerniel, Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny

19 Ocena różnych modeli chemometrycznych w analizie odzysku fluorochinolonów 45
The evaluation of different chemometric models in the analysis of the recovery of fluoroquinolones 46
Andrzej Czyrski, Hubert Jarzębski

20 Jednoczesna podaż dożylna flukonazolu z lekami przeciwbólowymi – badania *in vitro* ***.....46***
Simultaneous intravenous administration of fluconazole with analgesics – in vitro tudies 47
Katarzyna Dominiak, Gabriela Anglart, Katarzyna Dettlaff

21 Strukturalne i spektroskopowe właściwości worykonazolu i flukonazolu – badania eksperymentalne i teoretyczne 47
Structural and spectroscopic properties of voriconazole and fluconazole – experimental and theoretical studies 48
Beata Drabińska, Katarzyna Dettlaff, Kacper Kossakowski, Tomasz Ratajczak, Agnieszka Mikołajczyk, Jacek Kujawski

22 Optymalizacja metody HPLC oznaczania chlorowodorku terbinafiny w preparatach farmaceutycznych 48
Optimization of the HPLC method for the determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceutical preparations .49
Piotr M. Dwiecki, Joanna Piaskowska-Mycio, Izabela Muszalska-Kolos

23 Synteza i charakterystyka czteroskładnikowych kropek kwantowych $CuInS_2$/ZnS typu rdzeń/powłoka do potencjalnych zastosowań biomedycznych 49
Synthesis and characterization of tunable quaternary $CuInS_2$/ZnS Core/shell quantum dots for potential biomedical usage 50
Michał Gackowski, Janina Lulek, Raphaël Schneider

24 Rola transfekcji miRNA w modulacji senescencji komórkowej.51
The role of miRNA transfection in the cellular senescence modulation.....51
Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny, Błażej Rubiś, Sarah Noureddine, Sarah Ashiqueali, Michał Masternak

25 Kompatybilność tygecykliny z mieszaninami do żywienia pozajelitowego.....52
Compatibility of tigecycline with parenteral nutrition admixtures 52
Julia Guzińska, Marta Lewandowska, Katarzyna Dettlaff

26 Pochodne 1,3,5-triazyny w poszukiwaniu ligandów receptora $5\text{-}HT_6$ jako potencjalnych leków chorób OUN 53
Thioether vs. ether 1,3,5-triazine derivatives in search for $5\text{-}HT_6R$ ligands as potential drugs against CNS diseases.....53
Wawrzyniec Haberek, Sylwia Sudoł-Tałaj, Kinga Czarnota-Łydka, Katarzyna Kucwaj-Brysz, Rafał Kurczab, Grzegorz Satała, Ewa Żesławska, Wojciech Nitek, Jadwiga Handzlik

27 Ocena przeciwnowotworowej aktywności nowej sulfonamidowejpochodnej 1,2,4-triazyny wobec komórek raka jelita grubego.....54
Evaluation of the anticancer activities of novel 1,2,4-triazine sulfonamide derivative in colon cancer 54
Justyna Magdalena Hermanowicz, Arkadiusz Surażynski, Hubert Klepacki, Dariusz Pawlak

28 Zalety mikrorozmnażania w celu produkcji rzadkich i chronionych roślin jako źródła biomasy do badań fitochemicznych i biologicznych 54
Micropropagation advantages to produce the rare and protected plants as biomass source for phytochemical and biological research 55
Anastasia A. Hermosaningtyas, Barbara Thiem, Anna Budzianowska, Małgorzata Kikowska

29 Właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne olejku i ekstraktu z suszonego ziela ***Minthostachys setosa*****.....55**
Essential Oil and Ethanol Extract of Minthostachys setosa: *in vitro* cytotoxic and anti-inflammatory properties 56
Ewelina Honkisz-Orzechowska, Maria Bylica, Iwona Kamińska, Jadwiga Handzlik

30 Zależność pomiędzy metodą wykonania a stabilnością leków recepturowych zawierających maści eucerynowe 56
The relationship between the preparation method and stability of prescription drugs containing eucerin ointments 57
Marcin Janiaczyk

31 Synteza i aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 1,3,4-tiadiazolu posiadających podstawnik 3-metoksyfenylowy 57
Synthesis and anticancer activity of 1,3,4-thiadiazole derivatives with 3-methoxyphenyl substituent.....58
Sara Janowska, Dmytro Khylyuk, Agnieszka Gornowicz, Michał Janowski, Anna Bielawska, Monika Wujec

32 Aktywność sekrecyjna ludzkich jajnikowych komórek ziarnistych w pierwotnej hodowli trójwymiarowej pod wpływem liposomalnej formulacji 3,4,5,4'-tetrametoksystylbenu (DMU-212) 58
Steroidogenic activity of liposomal formulation of 3,4,5,4'tetramethoxystilbene (DMU-212) in a primary three-dimensional ***in vitro*** model of human luteinized granulosa cells.....59
Małgorzata Józkowiak, Wiesława Kranc, Paulina Skupin-Mrugalska, Robert Z. Spaczyński, Leszek Pawelczyk, Hanna Piotrowska-Kempisty

33 Sporządzanie i ocena stabilności hydrożeli z kwercetyną do stosowania w chorobach skóry 59
Preparation and stability assessment of hydrogels with quercetin for use in skin diseases 60
Joanna Kałuża, Beata Szulc-Musioł, Barbara Dolińska

34 Czy opieka farmaceutyczna w cukrzycy powinna być wdrożona do aptek ogólnodostępnych?.....60
Should pharmaceutical care in diabetes be implemented in community pharmacies?.....61
Karolina Kamasa, Weronika Guzenda, Michał Michalak, Magdalena Waszyk-Nowaczyk

35 Sorpcja paracetamolu na biowęglach otrzymanych z ekstraktów z melisy i skrzypu polnego 61
Paracetamol sorption on biocarbon obtained from lemon balm and horsetail extracts 62
Urszula Kiełkowska, Aleksandra Jarębska, Sebastian Drużyński, Krzysztof Mazurek, Marcin Cichosz, Bartłomiej Igliński, Marzanna Kurzawa, Aleksandra Szalla, Artur Borowski

36 Synteza i charakterystyka fizyko- i elektrochemiczna symetrycznych porfirazyn siarkowych z peryferyjnymi ugrupowaniami nipaginowymi 62
Synthesis, physico- and electrochemical characterization of symmetrical sulfanyl porphyrazines with peripheral nipagin-based peripheral substituents.....63
Emil Kolasiński, Dariusz T. Młynarczyk, Tomasz Koczorowski, Wojciech Szczołko, Tomasz Goślinski

37 Synteza i właściwości fizykochemiczne nowych pirydylowych pochodnych 2-aminotiazol-4(5***H***)-onu o potencjalnej aktywności biologicznej 63
Synthesis and physicochemical properties of new pyridyl derivatives of 2aminothiazol-4(5***H***)-one with potential biological activity 64
Monika Kołodziejska, Szymon Baumgart, Renata Studzińska

38 Farmakoterapia przeciwbólowa oraz jej wpływ na codzienne funkcjonowanie.....64
Analgesic pharmacotherapy in pain-related functioning 65
Dorota Kopciuch, Anna-Maria Barciszewska, Anna Paczkowska, Tomasz Zaprutko, Piotr Ratajczak, Elżbieta Nowakowska, Krzysztof Kus

39 Otrzymywanie i charakterystyka pochodnych typu genisteina-NLPZ 65
Preparation and characterization of genistein-NSAID type derivatives 66
Kacper Kossakowski, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

40 Supramolecular interaction of phthalocyanines and BODIPY and their *in vitro* biological evaluation....66
Magdalena Kozlikova, Lucia Kociscakova, Petr Zimcik, Miloslav Machacek

41 Ocena wpływu autorskiego programu profilaktycznego na młodzież szkolną dotyczącego uzależnień 67
Impact assessment authors preventive addiction program for school children 67
Magdalena Kozłowska, Marta Szukalska, Ewa Florek

42 Chalkony jako ligandy receptora H_3 histaminowego i inhibitory monoaminooksydazy B 67
Chalcones as histamine H_3 receptor ligands and monoamine oxidase B inhibitors....68
Ewelina Królicka, Agata Siwek, Agata Doroz-Płonka, Katarzyna Kieć-Kononowicz, Dorota Łażewska

43 Wykorzystanie modelu mysiego w badaniach nad rozwojem, progresją i terapią raka jajnika 68
The use of the mouse model in the research of the development, progression, and therapy of ovarian cancer 69
Krzysztof Książek

44 Określenie możliwego potencjału wielocelowego nowych ligandów receptorów H_3 histaminowych 69
Determination of possible multi-target properties of novel histamine H_3 receptor ligands 69
Kamil J. Kuder, Angelika Łukasik, Dorota Łażewska, Jadwiga Handzlik

45 Evidence-Based Medicine (EBM) i Evidence-Based Pharmacy (EBP) w aptekach....70
Evidence-Based Medicine (EBM) and Evidence-Based Pharmacy (EBP) in pharmacies....70
Krzysztof Kus, Tomasz Zaprutko, Piotr Ratajczak, Anna Paczkowska, Dorota Kopciuch, Elżbieta Nowakowska

46 Nanocząstki PLGA z filmem lipidowym jako nośnik dla honokiolu 71
Honokiol-loaded lipid-coated PLGA nanoparticles....71
Karolina Kustrzyńska, Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny

47 Badania kinetyczne nowych fluoroanalogów kurkuminy 72
Kinetic studies of new fluoroanalogues of curcumin 72
Joanna Kuźmińska, Weronika Jankowska, Agnieszka Sobczak, Izabela Muszalska-Kolos, Tomasz Gośliński, Anna Jelińska

48 Badania trwałości nowych fluorowych pochodnych kurkuminy 73
Stability studies of new fluoro curcumin derivatives 73
Joanna Kuźmińska, Paulina Szubska, Agnieszka Sobczak, Izabela Muszalska-Kolos, Tomasz Gośliński, Anna Jelińska

49 Synteza liniowych analogów fragmentu laktoferycyny i ich retro-analogów 74
Synthesis of linear lactoferricin fragment analogues and their retroanalogues 74
Monika Lahutta, Sylwia Różańska, Anita Kornicka

50 Benzofenony – wielocelowe ligandy o potencjalnym zastosowaniu w terapii choroby Alzheimera....75
Benzophenones – multitarget-directed ligands for the potential treatment of Alzheimer's disease 75
D. Łażewska, J. Godyń, P. Zaręba, D. Reiner-Link, A. Frank, A. Więckowska, M. Bajda, H. Stark, B. Malawska, K. Kieć-Kononowicz

51 Targeting the tumour vasculature by water-soluble charged phthalocyanine-based photosensitizers 76
Miloslav Macháček, Magdaléna Kozlíková, Jan Kollár, Marie Halašková, Petra Fikrová, Petr Zimčík

52 Onkogenna rola ZNF714 w komórkach raka płuca 76
An oncogenic role Of ZNF714 in lung cancer cells 77
Marta Machnik, Joanna Sobocińska, Sara Molenda, Mariusz Kaczmarek, Urszula Oleksiewicz

53 Badanie składu wybranych produktów pszczelich 77
Study of the composition of selected bee products 78
Eliza Matuszewska, Jan Matysiak

54 Analiza jednorodności nieprzeterminowanych i przeterminowanych tabletek zawierających nifuroksazyd za pomocą kamery hiperspektralnej 78
Analysis of homogeneity of unexpired and expired tablets containing nifuroxazide using a hyperspectral camera 79
Michał Meisner, Beata Szulc-Musioł, Beata Sarecka-Hujar

55 Analiza stężeń rywaroksabanu w osoczu pacjentów z zakrzepicą żył głębokich....79
Analysis of rivaroxaban plasma concentrations in patients with deep vein thrombosis 80
Marta Miecznikowska, Julia Kerner, Łukasz Kruszyna, Kornel Pawlak, Zuzanna Sołtysiak, Michał Smuszkiewicz, Joanna Banasiak, Marta Karaźniewicz-Łada

56 Wpływ sztuk wizualnych na rozwój praktycznych umiejętności zawodowych studentów farmacji....80
Influence of visual arts on the development of practical professional skills of pharmacy students 81
Paulina Misiak, Magdalena Waszyk-Nowaczyk, Marek Simon

57 Microbiological monitoring of antibiotic-resistant strains of microorganisms....81
Svetlana Misiurova, Iryna Tishchenko, Viktoriia Propisnova

58 Study of the influence of temperature and duration of storage on indicators of a general blood analysis in patients treated with metamizole 82
Svetlana Misiurova, Viktoriia Propisnova, Nadia Svid

59 Wpływ jonu metalu centralnego na właściwości ftalocyjanin 82
Effect of the central metal ion on the properties of phthalocyanines....83
Dariusz T. Młynarczyk, Łukasz Popenda, Emil Kolasiński, Tomasz Koczorowski, Stefan Jurga, Tomasz Gośliński

60 Fotodegradacja zanieczyszczeń farmaceutycznych w świetle widzialnym z użyciem nanocząstek TiO_2 modyfikowanych peryferyjnie podstawionymi ftalocyjaninami 83
Nano-TiO_2 grafted with peripherally substituted phthalocyanines for photodegradation of pharmaceutical contaminants in visible light 84
Joanna Musiał, Dariusz T. Młynarczyk, Tomasz Gośliński, Beata J. Stanisz

61 Synteza skrobi z wolnymi grupami dihydroksyborylowymi dla szybkiego wiązania monosacharydów 84
Synthesis of starch with free dihydroxyboryl groups for monosaccharides binding 85
Kinga Mylkie, Paweł Nowak, Marta Ziegler-Borowska

62 Synteza hydrazydometyloskrobi z osadzoną doksorubicyną dla selektywnej terapii przeciwnowotworowej 85
Synthesis of hydrazidomethyl starch with doxorubicin for selective anticancer therapy....85
Paweł Nowak, Kinga Mylkie, Marta Ziegler-Borowska

63 Phthalocyanines as promising red-emitting fluorescence probes for bioimaging and diagnosis 86
Veronika Novakova, Petr Zimcik, Miloslav Machacek, Lukas Lochman

64 Testowanie aktywności mutagennej nowych pochodnych spirofluorenohydantoiny jako etap badań ADME-Tox....86
Testing mutagenicity of new spirofluorenehydantoin derivatives as part of ADME-Tox evaluation 87
Agnieszka Olejarz-Maciej, Wawrzyniec Haberek, Jadwiga Handzlik

65 Biologiczna ocena chalkonów kurkuminoidowych 87
Biological evaluation of urcuminoid chalcones 88
Dorota Olender, Katarzyna Sowa-Kasprzak, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

66 Analiza interakcji lekowych w ramach przeglądu lekowego u pacjentów po zabiegu resekcji żołądka 88
Drug-drug interactions analysis by medication reviews in patiens after gastrectomy 89
Filip Otto, Gabriela Jonaszka, Agnieszka Karbownik, Siergii Girnyi, Maciej Świerblewski, Karol Połom, Edmund Grześkowiak, Edyta Szałek

67 Tiopochodne chalkonów jako inhibitory czynników NF-κB i STAT3 w komórkach raka wątroby 89
Chalcone thioderivatives as inhibitors of the transcription factors NF-κB, STAT3 and STAT5 in hepatoma cells 90
Katarzyna Papierska, Violetta Krajka-Kuźniak, Maciej Kubicki

68 Wykorzystanie czekolady jako formy leku i kosmetyku 90
Chocolate use as a form of medicine and cosmetic 91
Anna Pawełczyk, Alina Cherniienko, Lucjusz Zaprutko

69 Aza-BODIPY o rozbudowanych podstawnikach proksymalnych – synteza i właściwości fotochemiczne 91
Aza-BODIPY with bulky proximal substituents – synthesis and photochemical properties 92
Aleksandra Pawska, Michał Kryjewski

70 Rola starzenia komórkowego w nieczerniakowych nowotworach skóry 92
Skin senescence in non-melanoma skin cancers 93
Paweł Pazdrowski, Adriana Polańska, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Justyna Gornowicz-Porowska, Violetta Krajka-Kuźniak, Michał Masternak

71 Zastosowanie metody Box-Behnken do optymalizacji procesu otrzymywania nanocząstek PLGA zawierających lornoksykam 93
Applying Box–Behnken design for formulation and optimization of lornoxicam-loaded PLGA nanoparticles ..93
Julia Piaskowska, Jakub Brzozowski, Maciej Stawny, Anna Jelińska

72 Zależności właściwości fluorescencyjnych w stanie stałym od struktury pochodnych ***trans***-stilbenu. Wykorzystanie analizy powierzchni Hirshfelda oraz globalnych deskryptorów reaktywności 94
Structure-solid-state fluorescence properties relationships of *trans*-stilbene derivatives. The use of Hirshfeld surface analysis and global reactivity descriptors 94
Natalia Piekuś-Słomka, Mariusz Zapadka, Marcin Wierzchowski, Magdalena Małecka, Bogumiła Kupcewicz

73 Nowe pochodne kombretastatyny A4. Synteza, aktywność cytotoksyczna, lipofilowość i potencjalne wykorzystanie w syntezie związków hybrydowych 95
Novel combretastatin A4 derivatives. Synthesis, cytotoxic activity, lipophilicity and potential use in the synthesis of hybrid compounds 96
Natalia Piekuś-Słomka, Magdalena Wujak, Mariusz Zapadka, Bogumiła Kupcewicz

74 Obrazowanie techniką spektrometrii mas – najnowocześniejsze narzędzie w badaniach nad nowotworami ginekologicznymi 96
Mass spectrometry imaging – a cutting-edge tool in gynecological cancer research 97
Dagmara Pietkiewicz, Szymon Plewa, Mikołaj Zaborowski, Timothy J. Garrett, Jan Matysiak

75 Innowacyjna metoda ekstruzji liposomów jako cel lepszego przygotowania systemu dostarczania leków 97
An innovative method of liposome extrusion for improved drug delivery system preparation 98
Ludwika Piwowarczyk, Dariusz T. Młynarczyk, Tomasz Gośliński, Anna Jelińska

76 Nanoformulacje związków naturalnych w leczeniu glejaka wielopostaciowego 98
Nanoformulations of natural phytochemicals in glioblastoma treatment 99
Ludwika Piwowarczyk, Violetta Krajka-Kuźniak, Dariusz T. Młynarczyk, Aleksandra Majchrzak-Celińska, Anna Budzianowska, Szymon Tomczak, Jaromir Budzianowski, Tomasz Gośliński, Anna Jelińska

77 Wykorzystanie techniki MALDI MSI do obrazowania poli(tlenku etylenu) – badania pilotażowe 100
The preliminary studies on using of MALDI-MSI technique for PEG analysis 100
Szymon Plewa, Dagmara Pietkiewicz, Natalia Marcinkiewicz, Jan Matysiak

78 Nauczanie opieki farmaceutycznej z perspektywy studentów farmacji w Polsce 101
Teaching pharmaceutical care from the perspective of a Polish pharmacy students 101
Beata Plewka, Magdalena Waszyk-Nowaczyk, Magdalena Cerbin-Koczorowska, Michał Michalak, Aleksandra Sajko, Monika Bańdurska, Tomasz Osmałek

79 Porfirazyny oraz pochodne BODIPY z różnymi grupami bifenylilowymi jako nowe fotouczulacze dla terapii fotodynamicznej 102
Porphyrazines and BODIPY derivatives with various biphenylyl moieties as novel photosensitizers for photodynamic therapy 102
Weronika Porolnik, Kinga Podciechowska, Monika Kasprzycka, Marta Foltynowicz, Natalia Górzna, Aleksandra Maćkowiak, Natalia Karpińska, Jarosław Piskorz

80 Synteza dibromo- i tetrabromo- pochodnych kurkumin o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej 103
Synthesis of dibromo- and tetrabromo- derivatives of curcumin with potential anticancer activity 103
Eduard Potapskyi, Dawid Łażewski, Joanna Kuźmińska, Marcin Wierzchowski

81 Optimization of Approaches to Dispensing of OTC Drugs and Medicinal Cosmetics for Pediculosis Treatment in Ukraine 104
Viktoriia Propisnova, Svetlana Misiurova, Tetyana Sanyk

82 Nowe pochodne kurkuminy jako potencjalne związki przeciwdrobnoustrojowe – synteza i charakterystyka fizykochemiczna 104
New curcumin derivatives as potential antimicrobial agents – synthesis and physicochemical characterization 105
Kinga Przybylska, Pawel Bakun, Dariusz T. Młynarczyk

83 Nowe arylowe połączenia selenoeterów o działaniu na receptory serotoninowe, w poszukiwaniu innowacyjnego leku chorób ośrodkowego układu nerwowego 105
New aryl-selenoether compounds acting on serotonin receptors in search for innovative drugs of CNS diseases 106
Patryk Pyka, Magdalena Nycz, Grzegorz Satała, Sabina Podlewska, Ewelina Honkisz-Orzechowska, Wawrzyniec Haberek, Héctor García Sánchez, Muhammad Jawad Nasim, Yannick Ney, Katarzyna Kucwaj-Brysz, Ewa Szymańska, Claus Jacob, Jadwiga Handzlik

84 Wpływ atomu tlenowca w linkerze na powinowactwo do receptora 5-HT_6R i działanie prokognitywne naftylowych pochodnych 1,3,5-triazyny 106
Influence of chalcogen atom in linker on 5-HT_6 receptor affinity and procognitive effects of naphthyl 1,3,5-triazine derivatives 107
Patryk Pyka, Natalia Wilczyńska-Zawal, Kinga Czarnota-Łydka, Magdalena Jastrzębska-Więsek, Sylwia Sudoł-Tałaj, Małgorzata Więcek, Katarzyna Kucwaj-Brysz, Grzegorz Satała, Wawrzyniec Haberek, Anna Partyka, Anna Wesołowska, Jadwiga Handzlik

85 Modele bariery krew-mózg oparte na liniach komórkowych 107
Blood-brain barrier models based on cell lines 107
Piotr Ruszkowski, Irene Gorazd, Zuzanna Borkowska

86 Wpływ nowych hybryd kannabidiolu z wybranymi NLPZ na czynniki transkrypcyjne NF-κB oraz STAT w komórkach glejaka wielopostaciowego 108
The effect of the new hybrids of cannabidiol with selected NSAIDs on the NF-κB and STAT transcription factors in glioblastoma cells 108
Anna Rybarczyk, Aleksandra Majchrzak-Celińska, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko, Violetta Krajka-Kuźniak

87 Związek stężenia metforminy we krwi i jej interakcji ze skutecznością leczenia uzupełniającego u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 – wstępne dane 109
Concentration of metformin in the blood and its interactions are related to the effectiveness as adjuvant therapy in adults with type 1 diabetes – preliminary data 109
Aleksandra Sajko, Małgorzata Bekier, Danuta Szkutnik-Fiedler, Aleksandra Uruska

88 Synteza soli [1,2,4]triazolo- [4,3-a]chinolin-2-iowych – prekursory N-heterocyklicznych karbenów 110
Synthesis of [1,2,4]triazolo [4,3-a]quinolin-2-ium salts – N-heterocyclic carbene precursors 110
Jarosław Sączewski, Łukasz Popenda, Joanna Fedorowicz, Maria Gdaniec

89 Wstępny dobór składników stałych dyspersji trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych w matrycach fosfolipidowo-polimerowych z wykorzystaniem metody skaningowej kalorymetrii różnicowej 111
Initial composition screening of phospholipid/polymer solid dispersions of poorly soluble drugs by differential scanning calorimetry 111
Aleksandra Słaba, Julia Liwarska, Mikołaj Czajkowski, Paulina Skupin-Mrugalska

90 Charakterystyka fotofizyczna nowych chromoforów typu BODIPY jako potencjalnych fotouczulaczy w terapii fotodynamicznej (PDT) 112
Physicochemical characterization of new BODIPY chromophores as potential photosensitizers in photodynamic therapy (PDT) 112
Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski, Matthieu Rouger, Mina Hassani, Michał Falkowski, Marta Ziegler-Borowska

91 Walidacja metody HPLC-FLD oznaczania kwasu mykofenolowego w ślinie 112
Validation of the HPLC-FLD method for mycophenolic acid determination in saliva 113
Joanna Sobiak, Joanna Banasiak, Matylda Resztak, Jacek Zachwieja, Danuta Ostalska-Nowicka

92 Ocena poziomu ryzyka zachowań samobójczych wśród młodzieży 113
Assessment of the risk level of suicidal behavior among adolescents 114
Dawid Sołomianko, Małgorzata Futyma, Gabriela Nowicka, Iwona Tymińska, Magdalena Kozłowska, Ewa Florek

93 Diazepinowe pochodne kurkuminy – synteza i charakterystyka fizykochemiczna 114
Diazepine derivatives of curcumin – synthesis and physicochemical characterization 115
Magdalena Stachowiak, Łukasz Popenda, Stefan Jurga, Dariusz T. Młynarczyk

94 Stan zapalny jako efekt narażenia na zatrucie kwetiapiną ... 115
Inflammation as an effect of exposure to quetiapine in the course of poisoning 116
Anna Stodolska, Karina Sommerfeld-Klatta, Magdalena Łukasik-Głębocka, Barbara Zielińska-Psuja

95 *Spiro*-cykloalkilowe pochodne pseudotiohydantoiny jako potencjalne terapeutyki w leczeniu chorób metabolicznych 116
Spiro-cycloalkyl derivatives of pseudothiohydantoin as potential therapeutics in the treatment of metabolic diseases 117
Renata Studzińska, Szymon Baumgart, Daria Kupczyk, Renata Kołodziejska, Wojciech Płaziński

96 Modyfikacje w grupie 1,3,5-triazynowych ligandów receptora 5-HT_6 w poszukiwaniu działań hamujących kinazę CDK5 o potencjalnym wykorzystaniu w terapii choroby Alzheimera 117
Modifications among 1,3,5-triazine 5-HT_6 receptor agents in search for additional inhibitory action on CDK5 kinase with potential therapeutic application in Alzheimer's disease 118
Sylwia Sudoł-Tałaj, Katarzyna Kucwaj-Brysz, Sabina Podlewska, Grzegorz Satała, Barbara Mordyl, Jadwiga Handzlik

97 Ocena protekcyjnego wpływu oleju z nasion szarłatu wyniosłego (Amaranthus Cruentus) na proces apoptozy wywołany promieniowaniem UVA w modelu komórkowym fibroblastów skóry ludzkiej 118
Evaluation of the protective effect of Amaranthus Cruentus seed oil on the apoptosis process stimulated by UVA radiation in a human skin fibroblast cell model 118
Arkadiusz Surażyński, Magda Chalecka, Katarzyna Wołosik

98 Trendy paleniu tytoniu przed, w trakcie i po ciąży 119
Trends in smoking before, during and after pregnancy 120
Marta Szukalska, T. Allen Merritt, Jan Mazela, Katarzyna Sroczyńska, Izabela Miechowicz, Ewa Florek

99 Ocena grubości otoczki tabletek zawierających nifuroksazyd nieprzeterminowanych i przeterminowanych za pomocą mikrotomografii rentgenowskiej 120
Evaluation of coating thickness of unexpired and expired tablets containing nifuroxazide using an X-ray microtomography 121
Beata Szulc-Musioł, Piotr Duda, Michał Meisner, Beata Sarecka-Hujar

100 Wpływ elicytacji biotycznej na zawartość związków fenolowych w biomasie ***Lychnis flos-cuculi*** L. 121
Influence of biotic elicitation on the content of phenolic compounds of ***Lychnis flos-cuculi*** L. biomass 122
Barbara Thiem, Agnieszka Szopa, Małgorzata Kikowska

101 Badania kompatybilności leków nootropowych z żywieniem pozajelitowym 122
Compatibility study of nootropic drugs with parenteral nutrition admixtures 123
Szymon Tomczak, Kornelia Kaszuba, Anna Jelińska

102 Niezgodność palonosetronu z mieszaninanmi do żywienia pozajelitowego 123
Palonosetron incompatibility when co-administered with parenteral nutrition admixtures 124
Szymon Tomczak, Aleksandra Buratyńska, Anna Jelińska

103 Czy praktyczne szkolenie farmaceutów w zakresie technik inhalacyjnych ma wpływ na jakość edukacji pacjentów w aptece ogólnodostępnej? 124
Does practical training of pharmacists in inhalation techniques have an impact on the quality of patients' education in a community pharmacy? 125
Magdalena Waszyk-Nowaczyk, Weronika Guzenda, Patrycja Targosz, Michał Byliniak, Beata Plewka, Piotr Dąbrowiecki, Michał Michalak, Aneta Bąbol, Jerzy Żabiński

104 Krążące komórki nowotworowe (CTC) jako przełomowy wielofunkcyjny biomarker raka 125
Circulating tumor cells (CTCs) as a ground-breaking multifunctional cancer biomarker 126
Wojciech Wieliński, Aleksandra Majchrzak-Celińska, Violetta Krajka-Kuźniak

105 Współczesne podejście analityczne do urządzeń immuno-magnetoforetycznych do selektywnej separacji CTC i innych ważnych biomarkerów 126
Modern analytical approach to immune–magnetophoretic devices for selective separation of CTCs and other vital biomarkers. State of the art 127
Wojciech Wieliński, Eliza Matuszewska, Jan Matysiak

106 Poszukiwanie wielocelowych związków wśród pochodnych kumaryny 127
Search for multitarget compounds among coumarin derivatives 128
Małgorzata Więcek, Agata Siwek, Agnieszka Olejarz-Maciej, Agata Doroz-Płonka, Justyna Godyń, Paula Zaręba, Anna Więckowska, Barbara Malawska, Katarzyna Kieć-Kononowicz, Dorota Łażewska

107 Hepatotoksyczność polidopaminy w połączeniu z chemio- i fototerapią *in vivo* 128
Hepatotoxicity ***in vivo*** of polydopamine with chemo-photothermal therapy 129
Marta Witkowska, Ewa Florek, Radosław Mrówczyński, Bartosz Grześkowiak, Izabela Miechowicz

108 Otrzymywanie i właściwości mechaniczne hydrożeli z agomelatyną do zastosowania w leczeniu depresji 129
Development and mechanical properties of agomelatine-loaded hydrogels for depression 130
Monika Wojtyłko, Dimitrios A. Lamprou, Anna Froelich, Barbara Jadach, Ariadna Nowicka, Radosław Wichniarek, Wiesław Kuczko, Mirosław Szybowicz, Antoni Białek, Tomasz Osmałek

109 Rola stresu oksydacyjnego w mechanizmie cytostatycznego działania kofeiny w modelu komórkowym złośliwego nowotworu mózgu 130
The role of oxidative stress in the mechanism of cytostatic effect of caffeine in the cellular model of brain cancer 131
Dorota Wrześniok, Justyna Fołta, Zuzanna Rzepka

110 Stan wzbudzony i reaktywne formy tlenu przeciwko nowotworom i patogenom – rozwój terapii sonodynamicznej 131
Excited state and reactive oxygen species against cancer and pathogens – the development of sonodynamic therapy 132
Marcin Wysocki, Beata Czarczyńska-Goślińska, Daniel Ziental, Emre Güzel, Łukasz Sobotta

111 Interpretacja wybranych geometrycznych deskryptorów molekularnych klas GATEWAY, 3D-MoRSE i RDF 132
Interpretation of selected geometric molecular descriptors of GATEWAY, 3D-MoRSE and RDF classes 133
Mariusz Zapadka, Przemysław Dekowski, Bogumiła Kupcewicz

112 Professional Standard „Clinical Pharmacist" in Ukraine: Successes And Challenges 133
Kateryna Zupanets, Viktoriia Propisnova, Natalya Bezugla, Tetyana Sakharova

113 Nanocząstki PLGA jako nośnik dla kurkuminy i kannabidiolu 134
Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles as a carrier for curcumin and cannabidiol 134
Izabela Żółnowska, Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny

1

Synteza i charakterystyka fizykochemiczna oraz biologiczna pochodnych kurkuminy o działaniu przeciwnowotworowym wobec komórek nowotworu pęcherza moczowego

Paweł Bakun[1,3]*, Paulina Kobyłka[2,3],
Dariusz T. Młynarczyk[1], Małgorzata Kucińska[2],
Tomasz Koczorowski[1], Marek Murias[2], Tomasz Gośliński[1]*

[1] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

[2] *Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Dojazd 30, 60-631 Poznań*

[3] *Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Bukowska 70, 60-812 Poznań*

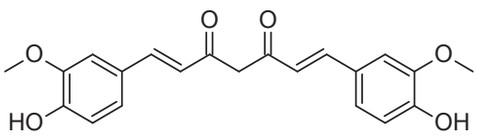
*autorzy korespondencyjni: pawel.bakun@student.ump.edu.pl; tomasz.goslinski@ump.edu.pl

Nowotwory pęcherza moczowego są przyczyną niemal 200 000 zgonów rocznie na całym świecie, co stanowi 2,1% wszystkich zgonów wywoływanych przez nowotwory. Celem prowadzonych badań była synteza kurkuminoidów zmniejszających przeżywalność komórek nowotworu pęcherza moczowego w warunkach *in vitro*. Biorąc pod uwagę wybrane parametry farmakokinetyczne kurkuminy, w tym jej niską biodostępność, podjęto się otrzymania nowych związków obdarzonych poprawionymi właściwościami fizykochemicznymi.

W ramach prowadzonych badań korzystano zarówno z klasycznych, jak i mikrofalowych metod syntezy chemicznej. Otrzymane pochodne zostały scharakteryzowane następującymi technikami: NMR, HR-MS (ESI), UV-Vis oraz FTIR. Ponadto, w celu oceny cytotoksyczności kurkuminoidów wykonano testy *in vitro* na eukariotycznych (5637, SCABER, MRC-5) i prokariotycznych (*Aliivibrio fischeri*) liniach komórkowych.

Prowadzone badania pozwoliły na uzyskanie i przebadanie blisko 30 związków. Pośród nich, pięć wykazało wyraźnie lepsze działanie przeciwnowotworowe niż kurkumina. Najaktywniejsze pochodne osiągnęły w teście MTT stężenie hamujące IC_{50} na poziomie około 1 µM po 48 godzinach inkubacji.

W świetle przeprowadzonych badań wnioskujemy, że obserwowane efekty biologiczne badanych kurkuminoidów wynikają przede wszystkim z poprawy ich rozpuszczalności w wodzie. Aktualnie prowadzone są dalsze badania fizykochemiczne i biologiczne, które przyczynią się do wyjaśnienia wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania najaktywniejszych cząsteczek.



Ryc. 1. Struktura chemiczna kurkuminy

Słowa kluczowe: cytotoksyczność; kurkumina; Microtox; MTT; NMR

Niniejsza *praca została wykonana dzięki wsparciu Narodowego Centrum Nauki – grant nr 2019/35/B/NZ7/01165.*

Synthesis, physicochemical and biological characterization of curcumin derivatives with antitumor activity against bladder cancer cells

Paweł Bakun[1,3]*, Paulina Kobyłka[2,3],
Dariusz T. Młynarczyk[1], Małgorzata Kucińska[2],
Tomasz Koczorowski[1], Marek Murias[2], Tomasz Gośliński[1]*

[1] *Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznan, Poland*

[2] *Chair and Department of Toxicology, Poznan University of Medical Sciences, Dojazd 30, 60-631 Poznan, Poland*

[3] *Doctoral School, Poznan University of Medical Sciences, Bukowska 70, 60-812 Poznan, Poland*

*corresponding authors: *pawel.bakun@student.ump.edu.pl; tomasz.goslinski@ump.edu.pl

Bladder cancer causes nearly 200,000 deaths annually worldwide, accounting for 2.1% of all cancer deaths. The aim of the research was to synthesize curcuminoids capable of reducing the survival of bladder cancer cells *in vitro*. Taking into account selected pharmacokinetic parameters of curcumin, including its low bioavailability, an attempt was made to obtain new compounds with improved physicochemical properties.

As part of the research, both classical and microwave methods of chemical synthesis were used. The obtained derivatives were characterized by the following techniques: NMR, HR-MS (ESI), UV-Vis, and FTIR. In addition, *in vitro* tests on eukaryotic (5637, SCABER, MRC-5) and prokaryotic (Aliivibrio fischeri) cell lines were performed to evaluate the cytotoxicity of curcuminoids.

The conducted research allowed to obtain and study nearly 30 compounds. Among them, five showed clearly better anticancer effects than curcumin. The most active derivatives achieved an IC_{50} inhibitory concentration of about 1 µM in the MTT assay after 48 hours of incubation.

In the light of the conducted research, we conclude that the observed biological effects of the studied curcuminoids result primarily from the improvement of their solubility in water. Further physicochemical and biological research is currently underway to elucidate the intracellular mechanisms of the most active molecules.

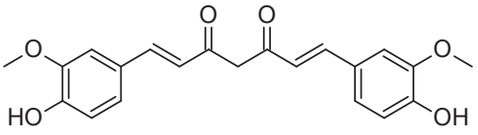


Fig. 1. Chemical structure of curcumin

Keywords: curcumin; cytotoxicity; Microtox; MTT; NMR

Acknowledgment: *The study was performed thanks to financial support from the National Science Center Poland – grant no. 2019/35/B/NZ7/01165.*

2

Nowe pochodne 2-(cykloheksyloamino)thiazol-4(5*H*)-onu jako inhibitory dehydrogenazy 11β-hydroksyteroidowej typu 1

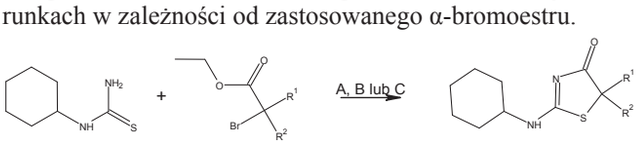
Szymon Baumgart[1]*, Renata Studzińska[1], Daria Kupczyk[2]

[1] *Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jurasza 2, Bydgoszcz, Polska*

[2] *Katedra Biologii i Biochemii Medycznej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Karłowicza 24, Bydgoszcz, Polska*

*autor korespondencyjny: sz.baumgart@cm.umk.pl

Głównym przedstawicielem glukokortykosteroidów w organizmie człowieka jest kortyzol. Jego nadmiar przyczynia się do pojawienia się takich schorzeń jak choroba Cushinga, czy chorób charakterystycznych dla zespołu metabolicznego. Enzymem regulującym poziom kortyzolu jest dehydrogenaza 11β-hydroksyteroidowa. Enzym ten występuje w postaci dwóch izoform: 11β-HSD1 oraz 11β-HSD2. Dehydrogenaza 11β-HSD1 jest reduktazą odpowiedzialną za przekształcenie nieaktywnego kortyzonu w aktywny biologicznie kortyzol. Inhibicja izoformy 1 prowadzi do obniżenia stężenia kortyzolu, co sprawia, że inhibitory dehydrogenazy 11β-HSD1 stały się potencjalnymi kandydatami w poszukiwaniu nowych leków wykorzystywanych w leczeniu chorób powiązanych z nadekspresją kortyzolu. W celu poszukiwania nowych inhibitorów dehydrogenazy 11β-hydroksysteroidowej typu 1 zsyntetyzowano i przebadano dziewięć nowych cykloheksylo- podstawionych pochodnych 2aminotiazol-4(5*H*)-onu z różnymi podstawnikami przy węglu piątym pierścienia tiazolowego. Reakcję pomiędzy cykloheksylotiomocznikiem, a odpowiednim α-bromoestrem prowadzono w różnych warunkach w zależności od zastosowanego α-bromoestru.



A – $CHCl_3$; B – MeONa, MeOH, Twrz; C – EtOH, DIPEA, ogrzewanie mikrofalowe (155°–160°C)

Otrzymaną serię związków poddano badaniom *in vitro* w kierunku inhibicji dehydrogenazy 11β-HSD1. Przeprowadzone badania dowiodły, że analizowane związki w stężeniu 10 μM hamuje aktywność 11β-HSD1 w przedziale 24,66 – 93,79%. Najwyższym poziomem hamowania aktywności dehydrogenazy 11β-HSD1 w badaniu *in vitro* wykazał się 2(cykloheksyloamino)-1-tia-3-azaspiro[4.5]dek-2-en-4-on (% inhibicji 11β-HSD1 w stężeniu 10 μM wynosił 93,79%). Aktywność tej pochodnej w kierunku hamowania izoformy 1 według naszej wiedzy jest jedną z najwyższych znanych w literaturze, dlatego warto poddać ten związek dalszym badaniom, gdyż może okazać się skutecznym lekiem w leczeniu choroby Cushinga oraz zespołu metabolicznego.

Słowa kluczowe: inhibitor 11β-HSD1; pochodne 2-aminotiazol-4(5*H*)-onu; kortyzol

New 2-(cyclohexylamino)thiazol-4(5*H*)-one derivatives as inhibitors of 11βhydroxyteroid dehydrogenase type 1

Szymon Baumgart[1]*, Renata Studzińska[1], Daria Kupczyk[2]

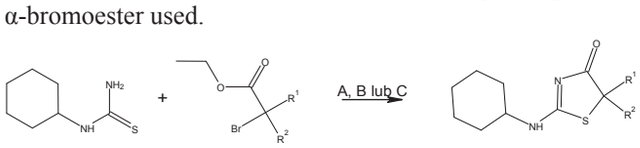
[1] *Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, 2 Jurasza Str., Bydgoszcz, Poland*

[2] *Department of Medical Biology and Biochemistry, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, 24 Karłowicza Str., Bydgoszcz, Poland*

*corresponding author: sz.baumgart@cm.umk.pl

The main representative of glucocorticosteroids in the human body is cortisol. Its excess contributes to the appearance of diseases such as Cushing's disease or diseases characteristic of the metabolic syndrome. The enzyme regulating the level of cortisol is 11β-hydroxyteroid dehydrogenase. This enzyme exists in the form of two isoforms: 11β-HSD1 and 11β-HSD2. 11β-HSD1 dehydrogenase is a reductase responsible for the conversion of inactive cortisone into biologically active cortisol. Isoform 1 inhibition leads to a reduction in cortisol levels, making 11β-HSD1 dehydrogenase inhibitors potential candidates in the search for new drugs to treat diseases related to cortisol overexpression.

In order to search for new inhibitors of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, nine new cyclohexyl substituted 2-aminothiazol-4(5*H*)-one derivatives with different substituents on the fifth carbon of the thiazole ring were synthesized and tested. The reaction between cyclohexylthiourea and the corresponding α-bromoester was carried out under different conditions depending on the α-bromoester used.



A – $CHCl_3$; B – MeONa, MeOH, reflux; C – EtOH, DIPEA, microwave heating (155°-160°C)

The obtained series of compounds was tested *in vitro* for the inhibition of 11β-HSD1 dehydrogenase. The conducted studies proved that the analyzed compounds in the concentration of 10 μM inhibit the activity of 11β-HSD1 in the range of 24.66–93.79%. The highest level of inhibition of 11β-HSD1 dehydrogenase activity in an *in vitro* study was demonstrated by 2-(cyclohexylamino)-1-thia-3-azaspiro[4.5] dec-2-en-4-one (% inhibition of

11β-HSD1 at a concentration of 10 μM was 93.79%). The activity of this derivative towards inhibiting isoform 1 is, to our knowledge, one of the highest known in the literature, therefore it is worth subjecting this compound to further research, as it may prove to be an effective drug in the treatment of Cushing's disease and metabolic syndrome.

Keywords: 11β-HSD1 inhibitor; 2-aminothiazol-4(5*H*)-one derivatives; cortisol

3

Mimetyk BH3 MIM1 potęguje cytotoksyczny efekt moksifloksacyny względem komórek czerniaka melanotycznego i amelanotycznego

Artur Beberok*, Rafał Warzecha, Dorota Wrześniok

Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska

*autor korespondencyjny: abeberok@sum.edu.pl

Czerniak jest jednym z najbardziej inwazyjnych nowotworów skóry. Pomimo iż stanowi zaledwie 4% wszystkich złośliwych nowotworów skóry, to jest odpowiedzialny za 79% zgonów spowodowanych nowotworami tej tkanki. Dlatego też stale poszukuje się nowych rozwiązań mogących zwiększyć przeżywalność pacjentów. Obiecującym kierunkiem w poszukiwaniu nowych strategii leczenia czerniaka wydają się być mimetyki BH3, do których zalicza się MIM1 będący induktorem procesu apoptozy.

W przypadku komórek czerniaka często obserwuje się wzrost ekspresji białek antyapoptotycznych, w tym białka Mcl-1. Pozwala to komórce nowotworowej unikać zaprogramowanej śmierci komórki. Dlatego też mimetyki BH3, będąc inhibitorami białek antyapoptotycznych, mogą kierować komórkę nowotworową na szlak apoptozy.

Leki przeciwbakteryjne z grupy fluorochinolonów coraz częściej stają się przedmiotem badań w kierunku ich potencjalnego zastosowania w chemioterapii nowotworów. Badania *in vitro* wskazują, że moksifloksacyna wykazuje potencjalne działanie antyproliferacyjne i cytotoksyczne wobec komórek czerniaka. Co więcej, przeprowadzone dotychczas analizy wykazały, iż fluorochinolony mają zdolność do modulacji poziomu ekspresji białka Mcl-1 [1].

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu mimetyku BH3 MIM1 na przeżywalność komórek czerniaka amelanotycznego linii A375 i komórek czerniaka melanotycznego linii G361 hodowanych w obecności moksifloksacyny.

Do oceny przeżywalności komórek czerniaka wykorzystano test WST-1. Komórki inkubowano przez 24, 48 i 72 godziny. W eksperymencie wykorzystano następujące stężenia MIM1 (10 μM – 100 μM), moksifloksacyny (10 μM – 500 μM) oraz ich mieszaniny. Otrzymane wyniki wykazały, że zastosowanie MIM1 i moksifloksacyny w układach jednoskładnikowych skutkowało znaczącym efektem cytotoksycznym w przypadku obu analizowanych linii komórkowych. Efekt ten ulegał znaczącemu pogłębieniu wraz z wydłużeniem czasu inkubacji. Jednocześnie, najsilniejsze działanie cytotoksyczne względem komórek czerniaka zaobserwowano przy zastosowaniu modeli dwuskładnikowych, co wskazywać może na potencjalne synergistyczne działanie obu związków.

Słowa kluczowe: czerniak; moksifloksacyna; mimetyk BH3 MIM1; cytotoksyczność

Praca *powstała w wyniku realizacji projektu badawczego nr PCN-1-091/N/1/F finansowanego ze środków Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach*

Piśmiennictwo

1. Beberok A., et al. (2020). The role of MITF and Mcl-1 proteins in the antiproliferative and proapoptotic effect of ciprofloxacin in amelanotic melanoma cells: In silico and *in vitro* study. Toxicol *In Vitro*. 66, 104884.

BH3 mimetic MIM1 intensified the cytotoxic effect of moxifloxacin toward melanotic and amelanotic melanoma cells

Artur Beberok*, Rafał Warzecha, Dorota Wrześniok

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences in Sosnowiec, Medical University of Silesia in Katowice, Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Poland

*corresponding author: abeberok@sum.edu.pl

Melanoma is one of the most dangerous skin cancers. Although it accounts for only 4% of all malignant skin cancers, it is responsible for 79% of deaths caused by cancers of this tissue. Therefore, new solutions are constantly searched to increase patient survival. A promising direction in the search for new strategies for melanoma treatment seems to be BH3 mimetics, which include apoptosis inducer MIM1.

In the case of melanoma cells, an increase in the expression of anti-apoptotic proteins, including the Mcl-1 protein, is often observed. This allows the cancer cell to avoid programmed cell death. Therefore, BH3 mimetics, being inhibitors of anti-apoptotic proteins, can direct the neoplastic cell to the apoptotic pathway.

Antibacterial drugs from the fluoroquinolone group are increasingly being studied in terms of their potential use in cancer chemotherapy. *In vitro* studies have shown that moxifloxacin has potential antiproliferative and cytotoxic effects on melanoma cells. Moreover, the analyses carried out so far have shown that fluoroquinolones have the ability to modulate the level of Mcl-1 protein expression [1].

The aim of this study was to evaluate the effect of BH3 mimetic MIM1 on the viability of A375 amelanotic and G361 melanotic melanoma cells cultured in the presence of moxifloxacin.

In order to determine the viability of melanoma cells, the WST-1 test was used. Cells were incubated for 24, 48 and 72 hours. The following range of MIM1 (10μM – 100μM), moxifloxacin (10μM – 500 μM) concentrations and their mixtures were used. The obtained results showed that MIM1 and moxifloxacin used in one-component systems exerted significant cytotoxic effect on both studied cells lines. This effect significantly intensified with the extension of incubation time. Simultaneously, the strongest cytotoxic effect against melanoma cells was observed using two-component models, which may indicate a potential synergistic effect of both compounds.

Keywords: melanoma, moxifloxacin, BH3 mimetic MIM1, cytotoxicity

Acknowledgements: *This research was funded by the Medical University of Silesia in Katowice, grant number: PCN-1-091/N/1/F*

References

1. Beberok A., et al. (2020). The role of MITF and Mcl-1 proteins in the antiproliferative and proapoptotic effect of ciprofloxacin in amelanotic melanoma cells: In silico and *in vitro* study. Toxicol *In Vitro*. 66, 104884.

4

Różnorodne strategie syntezy dimerów triterpenowych, jako związków farmakologicznie aktywnych

Barbara Bednarczyk-Cwynar*

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: bcwynar@ump.edu.pl

W ostatnich latach pentacykliczne triterpeny, głównie kwasy: ursolowy, betulinowy, azjatykowy i oleanolowy, cieszą się dużym zainteresowaniem, ze względu na ich działanie przeciwnowotworowe, w szczególności hamujące proliferację i angiogenezę, co stwierdzono dla różnych linii komórek nowotworowych. Nowoczesne strategie terapeutyczne opierają się na projektowaniu cząsteczek, które wykazują działanie wielozadaniowe, przy zwiększonej skuteczności. W związku z tym wykazano, że chemiczna modyfikacja struktur triterpenowych, głównie w pozycjach C-3 i/lub C-28, może wzmocnić ich aktywność, co dodatkowo motywuje do poszukiwania nowych cząsteczek tej klasy związków chemicznych.

Wśród nich szczególną uwagę przyciągają dimery układów triterpenowych, ze względu na ich zwiększoną, w porównaniu z ich macierzystymi monomerami, aktywność przeciwnowotworową oraz przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV).

Dimery triterpenowe można otrzymać poprzez połączenie różnych aktywnych grup funkcyjnych, lub przez wykorzystanie aktywnych atomów węgla, znajdujących się w sąsiedztwie tych grup.

Triterpeny tworzą pochodne dimeryczne głównie poprzez zaangażowanie:

– atomu węgla w pozycji 3;

– grupy hydroksylowej w pozycji 3 (zmodyfikowanej lub nie);

– atomu wegla w pozycji 2;

– grupy karboksylowej w pozycji 17;

– innych atomów lub grup funkcyjnych w innych pozycjach.

Zastosowanie wyżej wymienionych grup funkcyjnych lub aktywnych atomów węgla zwykle pozwala na otrzymanie liniowych/quasi-liniowych dimerów, ale znane są również metody, które wykorzystują dwie grupy funkcyjne lub dwa aktywne atomy węgla, co prowadzi do otrzymania dimerów cyklicznych.

Główne metody syntezy pochodnych triterpenoidowych o charakterze dimerycznym, począwszy od naturalnych triterpenów lub ich prostych pochodnych, oraz wyniki badań biologicznych przeprowadzonych dla niektórych z tych dimerów zostały podsumowane w pracy przeglądowej autorstwa B. Bednarczyk-Cwynar i A. Günther [1]

Słowa kluczowe: triterpeny, kwas oleanolowy, półsyntetyczne pochodne triterpenów, dimery triterpenowe, dimery kwasu oleanolowego

Piśmiennictwo

1. Bednarczyk-Cwynar, B., Günther, A. (2017). Advances in Chemistry and Pharmacology of Triterpenoid Synthetic Dimers. Current Medicinal Chemistry. 24, 2205–2240

Different strategies in synthesis of triterpene dimers as pharmacologically active compounds

Barbara Bednarczyk-Cwynar*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka Str. 6, 60-780 Poznan, Poland

*corresponding author: bcwynar@ump.edu.pl

In the recent years, pentacyclic triterpenes, mainly ursolic, betulinic, asiatic and oleanolic acids have gained significant attention because of their anti-cancer activities, mainly inhibition of proliferation and angiogenesis in various cancer cell lines. Modern therapeutic strategies are based on designing molecules, which exhibit multitasking capabilities with improved efficacy. In this regard, it has been shown that chemical modification of triterpene frameworks, mainly at the C-3 and/or C-28 positions can enhance their activity, which added further impetus to the development of novel molecules of this class.

Amongst these, dimers of triterpene frameworks have gained special focus due to their enhanced anti-cancer and anti-Hepatitis C virus (HCV) activities, compared to their native monomers.

Triterpenoid dimers can be obtained through the linkage of different active functional groups or with the application of active carbon atoms that are in the neighborhood of these groups.

Triterpenes form dimer derivatives mainly involving:

– the C-3 atom;

– the C-3 hydroxyl group (modified or not);

– the C-2 atom;

– the C-17 carboxyl group;

– other atoms or functional groups at other positions.

The application of the above mentioned functional groups or active atoms of carbon usually allows to obtain linear/quasi-linear dimers, but there are also known some methods that incorporate two functional group or two active atoms of carbon that leads to obtaining of cyclic dimers.

The main methods of synthesis of triterpenoid derivatives of dimer character, starting from natural triterpenes or their simple derivatives and the results of biological tests performed for some of these dimers are summarized in review paper by B. BednarczykCwynar and A. Günther [1].

Keywords: triterpenes, oleanolic acid, semisynthetic derivatives of triterpenes, triterpene dimers, oleanolic acid dimers

References

1 Bednarczyk-Cwynar, B., Günther, A. (2017). Advances in Chemistry and Pharmacology of Triterpenoid Synthetic Dimers. Current Medicinal Chemistry. 24, 2205–2240

5

Pochodne pirazolopirydyny jako potencjalne inhibitory kinazy 3fosfatydyloinozytolu (PI3K)

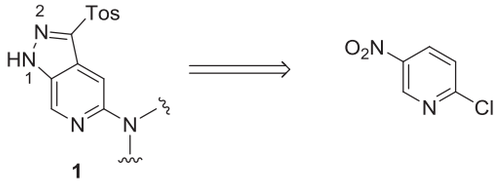
Marek K. Bernard*, Jacek Kujawski, Piotr Łochowicz

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

*autor korespondencyjny: mbernard@ump.edu.pl

W ramach projektu otrzymano w czteroetapowej syntezie szereg pochodnych pirazolo[3,4c]pirydyny 1. Synteza obejmowała zastępczą substytucję nukleofilową atomu wodoru (VNS) w 2-chloro-5-nitropirydynie, wymianę chloru w otrzymanym półprodukcie na drugorzędową aminę cykliczną, redukcję grupy nitrowej, a w końcowym etapie diazowanie-cyklizację do produktu końcowego 1. W ramach syntezy dokonano optymalizacji procesu redukcji grupy nitrowej oraz reakcji diazowania. W niektórych przypadkach redukcji za pomocą żelaza w obecności kwasu octowego zaobserwowano nieopisane do tej pory uwodornienie grupy nitrowej połączone z następczą acetylacją powstałego ugrupowania aminowego.

Wybrane związki poddano dokowaniu do kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K). Kinaza PI3K jest elementem ścieżki sygnałowej PI3K-AKT i odgrywa ważną rolę w rozwoju i różnicowaniu limfocytów B oraz patogenezie nowotworów B-komórkowych.1,2 Dokowanie to wykazało silne oddziaływanie typu wiązania wodorowego pomiędzy azotem N1 pirazolu i Glu826 kinazy oraz szereg słabszych oddziaływań, głównie typu van-der Waalsa, z udziałem Tyr26, Ser264, Leu270 i Ala771 łańcucha białkowego oraz pierścienia toluenowego i aminowego pochodnych pirazolopirydyny.



1

Słowa kluczowe: VNS; redukcja grupy nitrowej; diazowanie; kinaza PI3K

Piśmiennictwo

1. Szydłowski, M.; Jabłońska, E..; Juszczyński P. Rola ścieżki sygnałowej PI3K-AKT w ontogenezie limfocytów B i patogenezie nowotworów B-komórkowych. Część I. Hematologia 2013, 4, 103-113.
2. Yang, J.; Nie, J.; Ma, X.; Wei, Y.; Peng Y.; Wei X. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. Molecular Cancer 2019, 18, 26.

Pyrazolopyridine derivatives as potential phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitors

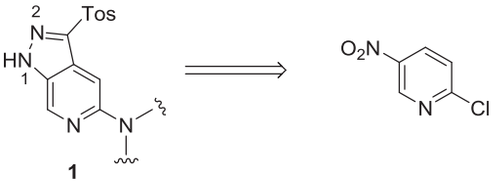
Marek K. Bernard*, Jacek Kujawski, Piotr Łochowicz

Department of Organic Chemistry, University of Medical Sciences, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

*corresponding author: mbernard@ump.edu.pl

The project involved a four-step synthesis leading to a series of pyrazolo[3,4-c]pyridine derivatives 1. The synthesis included the vicarious nucleophilic substitution of hydrogen (VNS) on 2-chloro-5-nitropyridine, chlorine replacement by secondary cyclic amines in the semi-product, reduction of the nitro group, and diazotisation-cyclisation to the final product 1. During the synthesis, the nitro reduction process and the diazotisation-cyclisation were optimised. An unusual reduction of the nitro substituent concomitant with acetylation of the emerging amino group was observed when iron in the presence of acetic acid was used as a hydrogenation reagent.

Selected pyrazolopyridines were docked to phosphoinositide 3-kinase (PI3K). PI3 kinase is a component of the PI3K-AKT signalling pathway and plays an important role in the B cell ontogeny and the pathogenesis of various B-cell tumours.1,2 The docking revealed a strong hydrogen bonding between the N1 atom of pyrazole ring and kinase's Glu826 as well as several weaker interactions, mainly van der Waals forces, that involved Tyr26, Ser264, Leu270, Ala771 of the protein chain and the toluene and amine rings of the pyrazolopyridine derivatives.



1

Keywords: VNS; nitro group reduction; diazotisation; PI3K

References

1. Szydłowski, M.; Jabłońska, E..; Juszczyński P. Rola ścieżki sygnałowej PI3K-AKT w ontogenezie limfocytów B i patogenezie nowotworów B-komórkowych. Część I. Hematologia 2013, 4, 103-113.
2. Yang, J.; Nie, J.; Ma, X.; Wei, Y.; Peng Y.; Wei X. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. Molecular Cancer 2019, 18, 26.

6

Wpływ nowej pochodnej tiazolidynonu z trastuzumabem na autofagię w komórkach raka żołądka AGS

Anna Bielawska[1], Agnieszka Gornowicz[1], Wojciech Szymanowski[1], Roman Lesyk[2,3], Krzysztof Bielawski[4]

[1] Zakład Biotechnologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 15-089 Bialystok, Polska

[2] Katedra Biotechnologii i Biologii Komórki, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie, Sucharskiego 2, 35-225 Rzeszów, Polska

[3] Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Daniła Halickiego., Pekarska 69, 79010 Lwów, Ukraina;

[4] Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 15-089 Bialystok, Polska

*autor korespondencyjny: anna.bielawska@umb.edu.pl

4-tiazolidynony i ich pochodne są przedmiotem zainteresowania współczesnej chemii medycznej. Zaobserwowano zróżnicowany zakres działania 4-tiazolidynonów – od aktywności przeciwnowotworowej, przeciwbakteryjnej, przeciwzapalnej i przeciwcukrzycowej po działanie przeciwpasożytnicze. Wśród 4-tiazolidynonów poszukuje się również

związków o aktywności przeciwnowotworowej.

Przeciwciała monoklonalne (trastuzumab i pertuzumab) oraz inhibitory kinazy tyrozynowej są powszechnie stosowane w leczeniu raka z nadekspresją HER2.Trastuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które przyłącza się do zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej receptora HER2. Obecnie prowadzone są badania kliniczne skuteczności skojarzonego działania koniugatów leków z przeciwciałami w leczeniu zaawansowanego raka żołądka HER2 +.

Celem badań była ocena wpływu nowej pochodnej tiazolidynonu (4367) z trastuzumabem na autofagię w komórkach raka żołądka AGS. Stężenie bekliny-1, LC3A i LC3B oceniono za pomocą testu ELISA.

Uzyskane wyniki wykazały, że sam związek 4367, jak również w skojarzeniu z trastuzumabem obniżył stężenie bekliny-1, LC3A i LC3B w linii komórkowej raka żołądka AGS.

Słowa kluczowe: autofagia, trastuzumab, 4-tiazolidynony, rak żołądka

The effect of a novel thiazolidinone derivative with trastuzumab on autophagy in AGS gastric cancer cells

Anna Bielawska[1], Agnieszka Gornowicz[1], Wojciech Szymanowski[1], Roman Lesyk[2,3], Krzysztof Bielawski[4]

[1] Department of Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Bialystok, 15-089 Bialystok, Poland;

[2] Department of Biotechnology and Cell Biology, Medical College, University of Information Technology and Management in Rzeszow, Sucharskiego 2, 35-225 Rzeszow, Poland

[3] Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska 69, 79010 Lviv, Ukraine;

[4] Department of Synthesis and Technology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Medical University of Bialystok, 15-089 Bialystok, Poland;

*corresponding author: anna.bielawska@umb.edu.pl

4-Thiazolidinones and their derivatives became a subject of interest in modern medicinal chemistry. A diverse range of activities of 4-thiazolidinones has been observed – from anticancer, antibacterial, anti-inflammatory, and antidiabetic to antiparasitic. Among 4thiazolidinones, a well-known class of drugs and patented lead compounds, “small molecules” with anticancer properties are of particular interest to scientists throughout the world.

Monoclonal antibodies (trastuzumab and pertuzumab) and tyrosine kinase inhibitors are commonly used in treatment of cancer with overexpressed HER2. Trastuzumab is a humanized monoclonal antibody that attaches to the extracellular binding domain of the HER2 receptor. Clinical trials, where the efficacy of antibody drug conjugates or tyrosine kinase inhibitors are still ongoing in HER2+ advanced gastric cancer.

The aim of the study was to examine the effect of the combination of a novel thiazolidinone derivative (4367) with trastuzumab on autophagy in AGS gastric cancer cells. The concentrations of Beclin 1, LC3A and LC3B were assessed by ELISA.

The obtained results showed that compound 4367 in combination with trastuzumab decreased Beclin-1, LC3A and LC3B concentrations in AGS gastric cancer cell line.

Keywords: autophagy, trastuzumab, 4-thiazolidinones, gastric cancer

7

Wpływ nowej pochodnej tiazolidynonu i przeciwciała anty-HER2 (pertuzumab) na apoptozę komórek raka żołądka AGS

Krzysztof Bielawski[1], Robert Czarnomysy[1], Wojciech Szymanowski[2], Agnieszka Gornowicz[2], Roman Lesyk[3,4], Anna Bielawska[2]

[1] Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 15-089 Białystok, Polska

[2] Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 15-089 Białystok, Polska

[3] Katedra Biotechnologii i Biologii Komórki, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie, Sucharskiego 2, 35-225 Rzeszów, Polska

[4] Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Daniła Halickiego, Pekarska 69, 79010 Lwów, Ukraina

*autor korespondencyjny: krzysztof.bielawski@umb.edu.pl

Szlak molekularny receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie wielu typów nowotworów, zaś terapia anty-HER2 ma istotne terapeutyczne znaczenie w leczeniu chorób nowotworowych. Wykazano, że około 7– 34% pacjentów z rakiem żołądka i przełyku oraz 25–30% z rakiem piersi ma nadekspresję lub amplifikację genu HER2. Jego nieprawidłową ekspresję stwierdzono również w innych nowotworach, takich jak np. rak prostaty. Wiele badań wskazuje, że łączenie przeciwciał monoklonalnych ze związkami o ustalonym działaniu przeciwnowotworowym wyznacza nowy kierunek badań w chemioterapii. Leki celowane z grupy inhibitorów HER2 są tematem badań naszego zespołu naukowego. Celem przedstawionej pracy było zbadanie wpływu połączenia nowej pochodnej tiazolidynonu z przeciwciałem anty-HER2 (pertuzumab) na apoptozę i autofagię w komórkach raka żołądka AGS. Aktywność kaspazy-8 i kaspazy-9 sprawdzono metodą cytometrii przepływowej. Poziom ekspresji Beclin 1, LC3A i LC3B oceniano metodą ELISA. Uzyskane wyniki wykazały, że nowy związek samodzielnie, jak również w połączeniu z trastuzumabem, zwiększył aktywność kaspazy-8 i kaspazy-9, przy jednoczesnym obniżeniu poziomu Beclin-1, LC3A i LC3B w linii komórkowej raka żołądka AGS.

Słowa kluczowe: rak żołądka AGS, apoptoza, tiazolidynony, pertuzumab

The effect of a new thiazolidinone derivative and anti-HER2 antibody (pertuzumab) on apoptosis of gastric cancer cells AGS

Krzysztof Bielawski[1], Robert Czarnomysy[1], Wojciech Szymanowski[2], Agnieszka Gornowicz[2], Roman Lesyk[3,4], Anna Bielawska[2]

[1] *Department of Synthesis and Technology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Medical University of Bialystok, 15-089 Bialystok, Poland,*

[2] *Department of Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Bialystok, 15-089 Bialystok, Poland,*

[3] *Department of Biotechnology and Cell Biology, Medical College, University of Information Technology and Management in Rzeszow, Sucharskiego 2, 35-225 Rzeszow, Poland,*

[4] *Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska 69, 79010 Lviv, Ukraine*

*corresponding author: krzysztof.bielawski@umb.edu.pl

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) molecular pathway plays a significant role in the etiopathogenesis of many types of cancer and anti-HER2 therapy represents an important approach in targeted anticancer treatment. It was discovered that approximately 7–34% of patients with gastroesophageal cancer and 25–30% with breast cancer have overexpression or amplification of the HER2 gene. Its abnormal expression was also found in other cancers like prostate cancer. In recent years a significant progress has been observed in the treatment of gastric cancer, but results are still unsatisfactory. Targeted agents in the group of HER2 inhibitors are still studied and different strategies are taken into account. Number of studies showed that combining monoclonal antibodies against specific targets with chemotherapeutic agents play a major role in treating patients with cancer. The aim of the study was to examine the effect of the combination of a novel thiazolidinone derivative with antiHER2 antibody (pertuzumab) on apoptosis and autophagy in AGS gastric cancer cells. The activity of caspase-8 and caspase-9 were checked by flow cytometry. The concentrations of Beclin 1, LC3A and LC3B were assessed by ELISA. The obtained results showed that novel compound alone as well as in combination with trastuzumab increased activity of caspase-8 and caspase-9, but decreased Beclin-1, LC3A and LC3B levels in AGS gastric cancer cell line.

Keywords: AGS gastric cancer, apoptosis, thiazolidinones, pertuzumab

8

Związki fenolowe z kultur kalusowych wybranych gatunków roślin

Anna Budzianowska*, Anastasia Hermosaningyas, Małgorzata Kikowska, Jaromir Budzianowski, Barbara Thiem

Pracownia Biologii Farmaceutycznej i Biotechnologii, Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806, Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: abudzian@ump.edu.pl

Wiodącym kierunkiem rozwoju biotechnologii roślin w aspekcie farmaceutycznym są badania produkcji bioaktywnych związków. Roślinne kultury *in vitro* wykorzystujące zdolności biosyntetyczne komórek stanowią alternatywne źródło pozyskiwania metabolitów wtórnych. Związki fenolowe, będące organicznymi związkami chemicznymi i posiadające duży potencjał antyoksydacyjny stanowią różnorodną grupę, do której zaliczamy flawonoidy, kwasy fenolowe, fenyloetanoidy, garbniki, lignany i stilbeny, wykazują szerokie spektrum aktywności m.in. przeciwzapalnej, przeciwcukrzycowej, przeciwmiażdżycowej, przeciwalergicznej.

Plantago ovata Forssk. (Plantaginaceae). Trzy linie kalusa babki jajowatej zaindukowane z różnych eksplantatów siewek i ustabilizowane na pożywce Murashige i Skoog (MS) z regulatorami wzrostu i rozwoju roślin: kwasem 2,4-dichlorofenoksyoctowym (2,4-D) i kinetyną (Kin), wykazywały wysokie współczynniki przyrostu biomasy (443%-913%) i zawierały wyłącznie związki fenyloetanoidowe o dużej zawartości akteozydu (0,47–0,97% s.m.) oraz plantamajozydu (0,76–0,92% s.m.).

Eryngium planum L. (Apiaceae). Pięć linii kalusa mikołajka płaskolistnego zaindukowane z eksplantatów siewki, liści i korzenia rośliny i ustabilizowane na pożywce MS z 2,4-D i Kin, wykazywały wysokie współczynniki przyrostu biomasy (średnio 513%) i zawierały kwasy fenolowe, głównie kwas rozmarynowy (0,5% s.m.), kwas chlorogenowy (0,1 % s.m.) oraz kwas kawowy (0,012% s.m.).

Lychnis flos-cuculi L. (Caryophyllaceae). Trzy linie kalusa firletki poszarpanej zaindukowane z eksplantatów siewek i ustabilizowane na pożywce MS z 2,4-D i Kin, wykazały wysokie współczynniki przyrostu biomasy (355,93–504,05%) i zawierały głównie pochodne kwasu ferulowego, apigeniny oraz dalpaninę.

Kalusy powyższych gatunków mogą być wydajnym biotechnologicznym źródłem do kontrolowanej produkcji biotechnologicznej cennych związków o znaczeniu leczniczym. Metody roślinnych kultur *in vitro* umożliwiają ścisłą kontrolę i optymalizację procesów biosyntezy związków. Mimo problemów związanych z wysokimi kosztami inwestycji uważa się, że produkcja metabolitów wtórnych tą metodą ma dużą przyszłość.

Słowa kluczowe: Kalus; rośliny lecznicze; metabolity wtórne

Podziękowania: *Anastasia Hermosaningtyas uczestniczy w Programach Umiędzynarodowienia Szkół Doktorskich STER Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej NAWA nr PPI/STE/2020/1/0014/DEC/02.*

Piśmiennictwo

Thiem B. i wsp. Znaczenie biotechnologii roślin w poszukiwaniu leków. W: Kierunki rozwoju chemii leków. Księga Jubileuszowa Profesor Marianny Zając. Pod redakcją Jelińskiej A. i Muszalskiej I. Wydawnictwo UMP Poznań 2017

Phenolic compounds from callus cultures of selected plant Species

Anna Budzianowska*, Anastasia Hermosaningyas, Małgorzata Kikowska, Jaromir Budzianowski, Barbara Thiem

Laboratory of Pharmaceutical Biology and Biotechnology, Department and Division of Practical Cosmetology and Skin Disease Prophylaxis, Poznan University of Medical Science, Rokietnicka 3, 60-806, Poznan, Poland

*corresponding author: abudzian@ump.edu.pl

The investigation of bioactive compound production is the primary path to advancing plant biotechnology, particularly from a pharmaceutical aspect. Secondary metabolites can be obtained from *in vitro* plant cultures that use the biosynthetic capacities of cells. One type of metabolite is phenolic compounds, which are organic chemical molecules with high antioxidant potential. Flavonoids, phenolic acids, phenylethanoids, tannins, lignans, and stilbenes are among the groups. These groups exhibit a broad spectrum of anti-inflammatory, anti-diabetic, anti-atherosclerotic, and anti-allergic activities.

Plantago ovata Forssk. (Plantaginaceae). Three lines of ispaghula callus were induced from different seedling explants and stabilized on Murashige and Skoog (MS) media with plant growth and development regulators: 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and kinetin (Kin). The results showed substantial biomass growth rates (443–913%) and contained only phenylethanoid compounds with a high content of acteoside (0.47–0.97% DM) and plantamajoside (0.76–0.92% DM).

Eryngium planum L. (Apiaceae). Five lines of Eryngo callus induced from seedling, leaf and root explants of the plant and stabilized on MS medium with 2,4-D and Kin showed high biomass growth rates (513% on average). It contained phenolic acids, predominantly rosmarinic acid (0.5% DM), chlorogenic acid (0.1% DM) and caffeic acid (0.012% DM).

Lychnis flos-cuculi L. (Caryophyllaceae). Three lines of ragged robin callus induced from seedling explants and stabilized on MS medium with 2,4-D and Kin demonstrated significant biomass growth rates (355.93-504.05%) and contained mainly derivates of ferulic acid and apigenin, and dalpanin.

Calli of the above species can be an efficient source for the controlled biotechnological production of valuable compounds of therapeutic importance.

In vitro plant culture methods allow strict control and optimization of compounds' biosynthesis processes. Despite the problems associated with the high investment costs, it is believed that this method's production of secondary metabolites has a prospective future.

Keywords: Callus; medicinal plants; secondary metabolites

Acknowledgement: *Anastasia Hermosaningtyas participates in the Poznan University of Medical Science STER Internationalization of Doctoral Schools Programs of the NAWA Polish National Agency for Academic Exchange No. PPI/STE/2020/1/0014/DEC/02.*

References

Thiem B., et al. The importance of plant biotechnology in drug research. In: Directions of development of drug chemistry. Jubilee Book Professor Marianna Zając. Edited by Jelińska A. and Muszalska I. Publishing House of the UMP Poznan 2017.

9

Biotechnologiczna produkcja 4'-*o*-glukozydu kwasu rozmarynowego z rodzaju *Eryngium* o znaczeniu w kosmetologii

Jaromir Budzianowski*, Anna Budzianowska, Małgorzata Kikowska

Laboratorium Biologii Farmaceutycznej i Biotechnologii, Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806, Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: jbudzian@ump.edu.pl

Kwas rozmarynowy jest estrem kwasu kawowego i kwasu 3,4-dihydroksymlekowego. Posiada on, między innymi, właściwości antyoksydacyjne, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, antyhialuronidazowe, antykolagenazowe i antyelastazowe [1], które są cenne dla zastosowań w kosmetologii. Jednak można spodziewać się, że kwas rozmarynowy w formie glukozydu będzie bardziej trwały, lepiej rozpuszczalny w wodzie i stąd wygodniejszy w preparatach kosmetycznych. Ostatnio alfa-glukozyd kwasu rozmarynowego, wytwarzany w procesie enzymatycznej glukozylacji, stał się aktywnym składnikiem preparatu dermokosmetycznego (nazwa handlowa Endothelyol™) przeznaczonego do leczenia trądziku różowatego – częstego przewlekłego schorzenia skóry [2]. W naszych badaniach glukozyd kwasu rozmarynowego wykryto w kulturach *in vitro* dwóch gatunków z rodzaju *Eryngium* L. (Apiaceae): *E. planum* L. – kultury kalusa i korzeni, *E. campestre* L. – kultury korzeni. Glukozyd ten został wyizolowany w stanie czystym metodą chromatografii na syntetycznych polimerach. Jego struktura chemiczna została wyjaśniona jako 4'-*O*-β-glukozyd kwasu rozmarynowego (glukoza przyłączona do reszty kwasy dihydroksyfenylomlekowego) metodami wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HR-ESI-MS/MS) magnetycznego rezonansu jądrowego (1D i 2D NMR: ^{1}H, *13*C, HH-COSY, HSQC, HMBC, NOESY). Wykazano, że 4'-O-β-glukozyd kwasu rozmarynowego, wyodrębniony z *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai (Chloranthaceae), posiada aktywność przeciwzapalną, antyoksydacyjną i przeciwwirusową [3]. Kultury *in vitro* gatunków z rodzaju *Eryngium* są kandydatami do produkcji biotechnologicznej pochodnej kwasu rozmarynowego o obiecującym zastosowaniu w kosmetologii.

Słowa kluczowe: biotechnologia roślin; rodzaj Eryngium; kultury *in vitro*; 4'-*O*-β-glukozyd kwasu rozmarynowego; izolacja i wyjaśnianie struktury

Piśmiennictwo

1. Alagawany, M., et al. (2017). Rosmarinic acid: modes of action, medicinal values and health benefits. Anim. Health Res. Rev. 18, 167-176.

2. Chajra, H., et al. (2015). Combination of new multifunctional molecules for erythematotelangiectatic rosacea disorder. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 8, 501-510
3. Liu, J.X., et al. (2017). Anti-inflammatory effects of rosmarinic acid-4-*O*-β-D-glucoside in reducing acute lung injury in mice infected with influenza virus. Antiviral Research. 144, 34-43.

Biotechnological production of rosmarinic acid 4'-o-β-glucoside of the genus Eryngium of importance in cosmetology

Jaromir Budzianowski*, Anna Budzianowska, Małgorzata Kikowska

Laboratory of Pharmaceutical Biology and Plant Biotechnology, Department and Division of Practical Cosmetology and Skin Disease Prophylaxis, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3, 60-806, Poznan, Poland

*corresponding author: jbudzian@ump.edu.pl

Rosmarinic acid is an ester of caffeic acid with 3,4-dihydroxyphenyllactic acid. It possesses, among others, antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, anti-hyaluronidase, anticollagenase and anti-elastase properties [1], which are valuable for applications in cosmetology. However, rosmarinic acid in the glucoside form is expected to be more stable and more soluble in water, and hence more convenient for cosmetic formulations. Recently, rosmarinic acid alfa-glucoside, produced by enzymatic glucosylation, became an active component of the dermocosmetic preparation (trade name Endothelyol™) designed for the management of rosacea – a common chronic skin disorder [2]. In our studies, rosmarinic acid glucoside was detected in *in vitro* cultures of two species of the genus *Eryngium* L. (Apiaceae): *E. planum* L. – callus and root cultures, *E. campestre* L. – root cultures. This glucoside was isolated in a pure state by means of chromatography on synthetic polymers. Its chemical structure was elucidated as rosmarinic acid 4'-O-β-glucoside (glucose linked to dihydroxyphenyllactic acid residue) by means of high-resolution mass spectrometry (HRESI-MS/MS) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (1D and 2D NMR: 1H, 13C, HH-COSY, HSQC, HMBC, NOESY). Rosmarinic acid 4'-O-β-glucoside, isolated from *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai (Chloranthaceae), was shown to have anti-inflammatory, antioxidant and anti-viral activities [3]. *In vitro* cultures of the species from the genus Eryngium are candidates for the biotechnological production of a rosmarinic acid derivative with promising application in cosmetology.

Keywords: plant biotechnology; Eryngium genus; *in vitro* cultures; rosmarinic acid 4'-Oglucoside; isolation and structure elucidation

References

1. Alagawany, M., et al. (2017). Rosmarinic acid: modes of action, medicinal values and health benefits. Anim. Health Res. Rev. 18, 167-176.
2. Chajra, H., et al. (2015). Combination of new multifunctional molecules for erythematotelangiectatic rosacea disorder. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 8, 501-510
3. Liu, J.X., et al. (2017). Anti-inflammatory effects of rosmarinic acid-4-O-β-D-glucoside in reducing acute lung injury in mice infected with influenza virus. Antiviral Research. 144, 34-43.

10

Wpływ hipoksji na ekspresję białka p53 w komórkach raka sutka (MCF7) oraz w komórkach transfekowanych wektorem prolidazy (MCF7^{PL})

Magda Chalecka*, Natalia Kowalczuk, Arkadiusz Surażyński

Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok, Polska

*autor korespondencyjny: magda.chalecka@umb.edu.pl

Hipoksja jest stanem charakteryzującym mikrośrodowisko tworzone przez komórki nowotworowe. Zjawisku temu towarzyszy szereg zaburzeń procesów metabolicznych w komórce, a następstwem niedotlenienia jest stabilizacja czynnika indukowanego hipoksją – HIF1α, którego biologiczną funkcją jest proprzeżyciowa adaptacja komórek do niedostatecznej podaży tlenu(1). Stan niedotlenienia jest również czynnikiem indukującym powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS), które poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego w komórce, predysponują do aktywacji śmierci komórkowej na drodze apoptozy. Kluczowym ogniwem szlaku apoptotycznej śmierci komórki jest białko p53. Jego poziom zależny jest od prolidazy (PEDP), która wykazuje zdolność do bezpośredniego wiązania p53(2). Proces dysocjacji kompleksu PEPD-p53 jest zależny od ROS. Zatem, poziom prolidazy oraz warunki tlenowe mogą mieć krytyczne znaczenie dla przeżywalności komórek nowotworowych. Celem pracy była ocena wpływu hipoksji na ekspresję białka p53 i proces aktywacji apoptozy w warunkach nadekspresji PEPD oraz zróżnicowanej dostępności tlenu w modelu komórkowym raka sutka MCF7 oraz MCF7^{PL} transfekowanych wektorem prolidazy.

Doświadczenia wykazały, iż Doksorubicyna zarówno w warunkach normoksji, jak i hipoksji, zmniejsza poziom przeżywalności komórek, aktywacji apoptozy oraz biosyntezy DNA, jednak efekt jej działania był znacząco bardziej nasilony w komórkach z relatywnie niskim poziomem ekspresji prolidazy (MCF7). Wyraźny wzrost ekspresji i translokacji białka p53 oraz aktywnej formy kaspazy 9 był zaobserwowany szczególnie w warunkach hipoksji. Niemniej jednak, efekty działania Doksorubicyny były mniej widoczne w komórkach MCF7^{PL}.

Zatem, prolidaza pełni proprzeżyciową rolę, chroniąc komórki przed aktywacją apoptozy zależnej od p53. Stan hipoksji oraz generowane ROS nasilały proces apoptozy, prawdopodobnie ze względu na dysocjację kompleksu PEPD-p53 i zwiększenie puli wolnej frakcji p53, co wyraźnie sugerują zmiany obserwowane w komórkach z nadekspresją PEPD (MCF7^{PL}). Doksorubicyna może być kandydatem do terapii nowotworów z upośledzoną odpowiedzią na leczenie, której molekularnym podłożem jest nadekspresja PEPD. Szczególnie powodzenie terapii z wykorzystaniem Doksorubicyny ma szansę w fazach choroby, cechujących się niedotlenieniem guza.

Słowa kluczowe: prolidaza, białko p53, hipoksja, nowotwór.

Piśmiennictwo

1. Surazynski A, Donald SP, Cooper SK, Whiteside MA, Salnikow K, Liu Y, et al. Extracellular matrix and HIF-1 signaling: the role of prolidase. Int J Cancer. 2008;122(6):1435-40.
2. Yang L, Li Y, Bhattacharya A, Zhang Y. PEPD is a pivotal regulator of p53 tumor suppressor. Nat Commun. 2017;8(1):2052.

The effect of hypoxia on p53 protein expression in breast cancer cells (MCF7) and cells transfected with prolidase vector (MCF7^{PL})

Magda Chalecka*, Natalia Kowalczuk, Arkadiusz Surażyński

Department of Medicinal Chemistry, Medical University of Bialystok, Mickiewicza 2D, 15-222 Bialystok, Poland

*corresponding author: magda.chalecka@umb.edu.pl

Hypoxia is a condition that characterizes the microenvironment created by cancer cells. This phenomenon is accompanied by a number of metabolic process disturbances in the cell, and the consequence of hypoxia is the stabilization of the hypoxia-induced factor HIF1α, whose biological function is the pro-survival adaptation of cells to insufficient oxygen supply (1). Hypoxia is also a factor inducing the formation of reactive oxygen species, which, by increasing oxidative stress in the cell, initiate apoptosis. A key link in the apoptotic cell death pathway is the p53 protein. Its level depends on prolidase (PEDP), which exhibits the ability to directly bind p53 (2). The dissociation process of the PEPD-p53 complex is ROS-dependent. Thus, prolidase levels and oxygen conditions may be critical to cancer cell survival. The aim of this study was to evaluate the effect of hypoxia on p53 protein expression and apoptosis activation process under PEPD overexpression and variable oxygen availability in breast cancer cell (MCF7) and model cells transfected with prolidase vector (MCF7^{PL}).

The experiments showed that Doxorubicin under both normoxia and hypoxia conditions reduces the level of cell survival, apoptosis activation and DNA biosynthesis, but its effect was significantly more potent in cells with relatively low levels of prolidase expression (MCF7). A marked increase in the expression and translocation of p53 protein and the active form of caspase 9 was observed especially under hypoxia conditions. Nevertheless, the effects of Doxorubicin were less pronounced in MCF7^{PL} cells.

Thus, prolidase plays a pro-survival role, protecting cells from p53-dependent apoptosis activation. The status of hypoxia and the ROS generated increased the apoptosis process, probably due to the dissociation of the PEPD-p53 complex and an increase in the pool of free p53 fraction, as suggested by the changes observed in cells with PEPD overexpression (MCF7^{PL}). Doxorubicin may be a candidate for the treatment of cancers with impaired response to therapy, the molecular basis of which is PEPD overexpression. Successful therapy with Doxorubicin has a chance in cancer stages characterized by tumor hypoxia.

Keywords: prolidase, p53 protein, hypoxia, cancer.

References

1. Surazynski A, Donald SP, Cooper SK, Whiteside MA, Salnikow K, Liu Y, et al. Extracellular matrix and HIF-1 signaling: the role of prolidase. Int J Cancer. 2008;122(6):1435-40.
2. Yang L, Li Y, Bhattacharya A, Zhang Y. PEPD is a pivotal regulator of p53 tumor suppressor. Nat Commun. 2017;8(1):2052.

11

Membrany chitozanowe zawierające związki bioaktywne jako potencjalne materiały opatrunkowe

Dorota Chełminiak-Dudkiewicz*, Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski, Kinga Mylkie, Marta Ziegler-Borowska

Katedra Chemii Biomedycznej i Polimerów, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń, Polska

*autor korespondencyjny: dorotachd@umk.pl

Uszkodzenia skóry należą do najczęstszych urazów na świecie. W ostatnich latach nastąpił gwałtowny wzrost liczby przypadkowych uszkodzeń skóry, co doprowadziło do tego, że wielu pacjentów cierpi na choroby związane ze zmianami skórnymi. Większość stosowanych obecnie opatrunków składa się głównie z syntetycznych polimerów, które niestety przejawiają różne ograniczenia, mogące potencjalnie prowadzić do infekcji lub uszkodzeń skóry [1]. Zdecydowanie lepszym rozwiązaniem wydaje się być zastosowanie naturalnych polimerów, które charakteryzują się biokompatybilnością zarówno z organizmem ludzkim, jak i procesami biologicznymi. Chitozan uznawany jest za kluczowy materiał dla opatrunków ze względu na swoją dużą masę cząsteczkową, doskonałą biokompatybilność i właściwości hemostatyczne. Właściwości te sprawiają, że może on być szeroko stosowany w procesach gojenia ran [2]. Ponadto, chitozan jest niedrogim polimerem, co ma duże znaczenie w przypadku potencjalnego materiału opatrunkowego, czyniąc go przystępnym cenowo dla pacjentów często korzystających z opatrunków. Co więcej, w ostatnich latach zwraca się uwagę na aktywność przeciwdrobnoustrojową antybiotyków i chemioterapeutyków w procesie gojenia ran. Jednak związki te nie są całkowicie bezpieczne, gdyż mogą wywoływać różne działania niepożądane, a ich nadmierne stosowanie może prowadzić do oporności drobnoustrojów. Stąd też konieczne jest poszukiwanie alternatywnego rozwiązania. Wiele naturalnych substancji aktywnych wykazuje właściwości antybakteryjne, dzięki czemu może mieć potencjalne zastosowanie w leczeniu infekcji ran. Na uwagę zasługuje olej konopny.

Niniejsze badania skupiają się na otrzymaniu i scharakteryzowaniu nowatorskich membran chitozanowych, zawierających olejek konopny, mających potencjalnie przyspieszać proces gojenia ran. Podstawową substancją czynną w oleju konopnym jest niepsychoaktywny kannabidiol, posiadający wiele korzystnych właściwości. Przeprowadzono pełną charakterystykę przygotowanych membran, obejmującą morfologię powierzchni, strukturę chemiczną, stabilność termiczną, właściwości mechaniczne oraz uwalnianie kannabidiolu. Oceniono stopień adsorpcji białka na powierzchni otrzymanych biomateriałów. Przeprowadzone badania hodowli komórkowych wykazały, że zaprojektowane biomateriały są biokompatybilne. Uzyskane wyniki sugerują, że membrany chitozanowe zawierające olejek konopny spełniają większość warunków niezbędnych do stworzenia dobrego opatrunku w zastosowaniach związanych z leczeniem ran.

Słowa kluczowe: membrany chitozanowe; związki bioaktywne; materiały opatrunkowe

Acknowledgements: *Autorzy są członkami Centrum Doskonałości „W kierunku medycyny spersonalizowanej" działającego w ramach Inicjatywy Doskonałości – Uniwersytet Badawczy. Bibliografia:*

Piśmiennictwo

1. Hou, Y. et al. (2020). A fast UV-curable PU-PAAm hydrogel with mechanical flexibility and self-adhesion for wound healing. RSC Advances. 10, 4907-4915.
2. Ali Khan, Z., et al. (2020). Chitosan based hybrid materials used for wound healing applications- A short review. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 69, 419-436.

Chitosan membranes containing bioactive compounds as potential wound dressings

Dorota Chełminiak-Dudkiewicz*,
Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski,
Kinga Mylkie, Marta Ziegler-Borowska

Department of Biomedical Chemistry and Polymer Science, Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

*corresponding author: dorotachd@umk.pl

Skin damage is one of the most common injuries worldwide. In recent years, accidental skin harm has increased rapidly, leading to many patients with cutaneous lesion disease. Currently, many dressings consist mainly of synthetic polymers, which still display various limitations that can potentially lead to infection or damage to the skin [1]. Natural polymers that show compatibility with the human body and biological processes seem to be a better solution. Chitosan is considered a preferred material due to its high molecular weight, excellent biocompatibility, and hemostatic properties, making it widely used in wound healing processes [2]. Also, chitosan is an inexpensive polymer, which is important for a potential dressing material, making it affordable for frequent use patients. Moreover, in recent years, attention has been drawn to the antimicrobial activity of antibiotics and chemotherapeutic agents in wound healing. However, these compounds are not entirely safe as they may cause various side effects, and their excessive use can lead to microbial resistance. Hence, an alternative approach is required. Many natural active substances reveal antibacterial properties and might have potential use in treating wound infections. However, the application of cannabis oil is also an area that is also worth exploring

This study focuses on obtaining and characterizing novel chitosan membranes containing cannabis oil to potentially promote wound healing. The primary active substance in cannabis oil is the non-psychoactive cannabidiol, which has many beneficial properties. A full characterisation of the prepared films, including surface morphology, chemical structure, thermal stability, mechanical properties, and cannabidiol release, was carried out. The extent of protein adsorption on the surface of the obtained biomaterials was evaluated. In addition, cell culture studies demonstrated that designed biomaterials are biocompatible. The obtained results suggest that the chitosan membranes containing cannabis oil possess most prerequisites for a good dressing for wound healing applications.

Keywords: chitosan membranes; bioactive compounds; wound dressing

Acknowledgements: *Authors are members of Center of Excellence „Towards Personalized Medicine" operating under Excellence Initiative – Research University.*

References

1. Hou, Y. et al. (2020). A fast UV-curable PU-PAAm hydrogel with mechanical flexibility and self-adhesion for wound healing. RSC Advances. 10, 4907-4915.
2. Ali Khan, Z., et al. (2020). Chitosan based hybrid materials used for wound healing applications – A short review. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 69, 419-436.

12

Pochodne pirazyny odpowiedzialne za zapach czekolady

Alina Cherniienko*, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

*autor korespondencyjny: acherniienko@ump.edu.pl

Początki historii czekolady rozpoczęły się od Majów, którzy jako pierwsi uprawiali i używali rośliny kakaowca, od około 400 r.n.e. Obecnie przemysł spożywczy produkuje rocznie około 5 milionów ton czekolady z ziaren drzewa kakaowego (*Theobroma cacao* L.) należącego do rodziny *Malvaceae*.

Za zapachowe właściwości czekolady odpowiada szereg grup chemicznych, takich jak – pirazyny, estry, aldehydy, ketony, alkohole, fenole i inne. Pirazyny odpowiadają za przyjemny zapach palonej, orzechowo-kakaowo-kawowej czekolady. Te związki organiczne zawierają dwa atomy azotu w pozycjach 1 i 4 sześcioczłonowego heterocyklicznego pierścienia aromatycznego. Poza przemysłowym zastosowaniem pirazyn jako środków zapachowych do żywności i kosmetyków, struktury te mają duży potencjał farmaceutyczny jako środki przeciwgruźlicze (pirazynamid), przeciwnadciśnieniowe (Amiloryd), uspokajająco-nasenne (Ezopiklon), środki przeciwbakteryjne (tetrametylopirazyna). Charakterystyczny zapach tych substancji lotnych powstaje podczas etapów produkcji, takich jak fermentacja i prażenie. Większość pirazyn powstaje z α-aminoketonów w wyniku degradacji Streckera i reakcji Maillarda podczas procesu prażenia. Stwierdzono również, że tetrametylopirazyna jest wytwarzana na etapie fermentacji przez bakterię *Bacillus subtillus* [1].

Próg zapachowy (PZ) to minimalne stężenie związku wystarczające do wykrycia zapachu. Pirazyny takie jak 2-etylo-3,-5-dimetylopirazyna, 2,3-dietylo-5-metylopirazyna, 2-metoksy-3izopropylopirazyna, 2-etylo-3-metylopirazyna odgrywają duże znaczenie w smaku czekolady dzięki niskiemu PZ nawet przy niskich stężeniach. Jednak substancje lotne takie jak tetrametylopirazyna, 2,5-dimetylopirazyna i trimetylopirazyna, które charakteryzują się wysokim PZ, zostały wykryte w wysokich stężeniach w próbkach czekolady, co pozwala nam uznać je również za ważne substancje aktywne zapachowo [2,3].

Nasze badanie miało na celu zebranie danych literaturowych i przeanalizowanie charakterystyk zapachowych alkilopirazyn w czekoladzie, takich jak PZ, współczynnik rozcieńczenia zapachu, stężenia i opis zapachu, aby dogłębnie zrozumieć związek struktura-zapachaktywność tych związków heterocyklicznych.

Słowa kluczowe: pirazyna; alkilopirazyna; próg zapachu; czekolada

Piśmiennictwo

1. Frauendorfer, F.; Schieberle, P. Changes in Key Aroma Compounds of Criollo Cocoa Beans During Roasting. J. Agric. Food Chem. 2008, 56, 10244–10251, doi:10.1021/jf802098f.
2. Wagner, R.; Czerny, M.; Bielohradsky, J.; Grosch, W. Structure--Odour-Activity Relationships of Alkylpyrazines. Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung A 1999, 208, 308–316, doi:10.1007/s002170050422.
3. Czerny, M.; Christlbauer, M.; Christlbauer, M.; Fischer, A.; Granvogl, M.; Hammer, M.; Hartl, C.; Hernandez, N.M.; Schieberle, P. Re-Investigation on Odour Thresholds of Key Food Aroma Compounds and Development of an Aroma Language Based on Odour Qualities of Defined Aqueous Odorant Solutions. Eur Food Res Technol 2008, 228, 265–273, doi:10.1007/s00217008-0931-x.

Pyrazine derivatives responsible for the odour of chocolate

Alina Cherniienko*, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

Poznan University of Medical Sciences, Pharmaceutical Faculty, Department of Organic Chemistry, Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Poland

*corresponding author: acherniienko@ump.edu.pl

The origins of chocolate history began with the Maya people, who were the first to cultivate and use the cacao plant since about 400 AD. Nowadays food industry produces around 5 million tons of chocolate every year from the beans of the *Theobroma cacao* L. which belongs to the family *Malvaceae*.

The olfactory properties of chocolate are caused by a wide range of chemical groups – pyrazines, esters, aldehydes, ketones, alcohols, phenols and others. Pyrazines are responsible for the pleasant roasted, nutty, cocoa, coffee smell of chocolate. Those organic compounds contain two atoms of nitrogen at positions 1 and 4 of the six-membered heterocyclic aromatic ring. Except for industrial use of pyrazines as odourants for food and cosmetics, those structures have great pharmaceutical potential such as antitubercular (pyrazinamide), antihypertensive (Amiloride), sedative-hypnotic (Eszopiclone), antibacterial (tetramethylpyrazine) agents. The characteristic odour of that volatiles is developed as a result of manufacturing stages such as fermentation and roasting. The majority of the pyrazines are formed from α-aminoketones by Strecker degradation and Maillard reactions during the roasting process. Also, tetramethylpyrazine was found to be produced at the fermentation stage by *Bacillus subtillus* bacteria [1].

The odour threshold (OT) is the lowest concentration of a compound that is enough to detect the smell. Pyrazines such as 2-ethyl-3,5-dimethylpyrazine, 2,3-diethyl-5-methylpyrazine, 2methoxy-3-isopropylpyrazine, 2-ethyl-3-methylpyrazine are known for their great role in the flavour of chocolate due to low OT even at low concentrations. However, such volatiles as tetramethylpyrazine, 2,5-dimethylpyrazine and trimethylpyrazine, which have high OT, have been detected in high concentrations in chocolate, which let us consider them as important odour-active substances as well [2,3].

Our study aimed to collect literature data and analyze odour characteristics of alkylpyrazines in chocolate such as OT, flavour dilution factor, concentrations and odour description to deeply understand the structure-odour-activity relationship of those compounds.

Keywords: pyrazine; alkylpyrazine; odour threshold; chocolate

References

1. Frauendorfer, F.; Schieberle, P. Changes in Key Aroma Compounds of Criollo Cocoa Beans During Roasting. J. Agric. Food Chem. 2008, 56, 10244–10251, doi:10.1021/jf802098f.
2. Wagner, R.; Czerny, M.; Bielohradsky, J.; Grosch, W. Structure--Odour-Activity Relationships of Alkylpyrazines. Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung A 1999, 208, 308–316, doi:10.1007/s002170050422.
3. Czerny, M.; Christlbauer, M.; Christlbauer, M.; Fischer, A.; Granvogl, M.; Hammer, M.; Hartl, C.; Hernandez, N.M.; Schieberle, P. Re-Investigation on Odour Thresholds of Key Food Aroma Compounds and Development of an Aroma Language Based on Odour Qualities of Defined Aqueous Odorant Solutions. Eur Food Res Technol 2008, 228, 265–273, doi:10.1007/s00217008-0931-x.

13

Amorficzne, stałe dyspersje fosfolipidowo-polimerowe: przygotowanie, charakterystyka i ocena wpływu składu na rozpuszczalność trudno rozpuszczalnego leku – fenofibratu

Mikołaj Czajkowski[1], Bartłomiej Milanowski[2], Annette Bauer-Brandl[3], Martin Brandl[3], Paulina Skupin-Mrugalska[1]*

[1] Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

[2] Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

[3] Department of Physics, Chemistry and Pharmacy, University of Southern Denmark, Odense, Dania

*autor koresponednyjny: psmrugalska@ump.edu.pl

Fosfolipidy (PL) stanowią grupę związków o zróżnicowanych właściwościach fizykochemicznych i są stosowane jako farmaceutyczne substancje pomocnicze. Uważa się, że nasycone PL mogą znaleźć zastosowanie jako substancje wykorzystywane do otrzymywania amorficznych dyspersji stałych (ASD), ze względu na potencjał solubilizujący i możliwy efekt stabilizujący ASD. Celem prezentowanych badań było ustalenie optymalnego składu trójskładnikowych stałych dyspersji fenofibratu (FEN) w matrycach polimerowo-fosfolipidowych, w tym zawartości nasyconego PL.

Jako trudno rozpuszczalną, modelową subtancję leczniczą zastosowano fenofibrat (FEN). Stosując metodę liofilizacji, otrzymano amorficzne dyspersje stałe zawierające 20% (w/w) FEN oraz 0,5-20% (w/w) nasyconego PL, tj. Phospholipon P90H lub LIPOID P 75-3. Formulacje trójskładnikowe scharakteryzowano metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) i proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej (PXRD). Badanie uwalniania FEN przeprowadzono w aparacie przepływowym w obwodzie zamkniętym w roztworze soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (pH 7,4) oraz symulowanych płynach jelitowych po posiłku i na czczo.

Stan skupienia otrzymanych dyspersji potwierdzono metodą PXRD. Na termogramach uzyskanych dla wszystkich

próbek zawierających fosfolipidy obserwowano pojedyncze przejścia fazowe, co wskazuje na jednorodny charakter badanych układów. Analiza szybkości uwalniania FEN z trójskładnikowych dyspersji PL/polimer/FEN wykazała synergistyczny wpływ polimeru i nasyconego PL na uzyskanie roztworu przesyconego substancji leczniczej, w porównaniu do binarnych dyspersji PL/FEN lub polimer/FEN. Ponadto wykazano, że zawartość fosfatydylocholiny w nasyconych PLs wpływa na stężenie FEN w roztworze przesyconym.

Słowa klucze: stałe amorficzne dyspersje, uwodornione fosfolipidy, fenofibrat, polimery

Podziękowania: *Badania zrelizowano w ramach projektu PSM-2020-085/1-1, finansowanego przez Phospholipid Research Center, Heidelberg, Niemcy.*

Phospholipid/polymer-based amorphous solid dispersions: preparation, characterization, and impact of composition on the dissolution behavior of the poorly soluble drug, fenofibrate

Mikołaj Czajkowski[1], Bartłomiej Milanowski[2], Annette Bauer-Brandl[3], Martin Brandl[3], Paulina Skupin-Mrugalska[1]*

[1] *Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Poland*

[2] *Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, Poland*

[3] *Department of Physics, Chemistry and Pharmacy, University of Southern Denmark, Denmark*

*corresponding author: psmrugalska@ump.edu.pl

Phospholipids (PL) comprise a group of compounds differing in physicochemical properties and can be used as multifunctional pharmaceutical excipients. Hydrogenated PLs are considered promising co-formers of amorphous solid dispersions (ASDs) due to their solubilizing potential and possible stabilizing effect in ASDs. The aim was to establish the preferred range of content of saturated PL in ternary solid dispersions of fenofibrate (FEN) in mixed PL/polymer matrices.

Fenofibrate (FEN) was employed as a poorly soluble model drug. Using a freezedrying method, amorphous solid dispersions were obtained with a fixed drug load of 20% (w/w), and the saturated PLs (Phospholipon P90H or LIPOID P 75-3) were incorporated at varying contents ranging from 0.5 to 20% (w/w). The ternary matrices were characterized by differential scanning calorimetry (DSC) and Powder X-ray diffraction (PXRD). Dissolution testing was performed in a closed-loop configuration of a semi-automated flow-through cell dissolution system using phosphate buffered saline (pH 7.4) and simulated fasted and fed intestinal fluids.

For all matrices, their amorphous state was confirmed by XPRD. DSC indicated homogeneity, i.e., one single phase transition peak for all samples containing phospholipids. Dissolution studies showed a synergistic effect of polymer and saturated PL when ternary PL/polymer/FEN dispersions were compared to binary PL/FEN or polymer/FEN dispersions. Furthermore, it was demonstrated that the phosphatidylcholine content in the saturated PLs influences the ASDs' ability to induce supersaturation.

Keywords: amorphous solid dispersions, hydrogenated phospholipids, fenofibrate, polymers

Acknowledgments: *The authors acknowledge financial support from the Phospholipid Research Center under grant PSM-2020-085/1-1.*

14

Polskie czasopiśmiennictwo kosmetologiczne od 1996 roku

Lena Czapowska, Anna Pawełczyk*, Lucjusz Zaprutko

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

*autor korespondencyjny: apaw@ump.edu.pl

Czasopisma to jeden z podstawowych środków przekazu informacji w każdym obszarze nauki. Szczególnego znaczenia nabiera ten przekaz w zakresie kosmetologii, gdzie po różne czasopisma sięgają nie tylko osoby o przygotowaniu zawodowym ale także amatorzy, hobbyści i użytkownicy kosmetyków.

Celem pracy był przegląd i ocena rodzaju treści, typu przekazu informacji oraz charakteru potencjalnego odbiorcy polskich czasopism kosmetologicznych, wydawanych w okresie ostatnich 25 lat. Materiał do badań zebrano na podstawie katalogu Biblioteki Narodowej, bazy NUKAT oraz przeglądu stron internetowych. Zastosowano kilka kryteriów wykluczających, przyjmując jako podstawowe lata ukazywania się czasopisma. Za punkt początkowy badań przyjęto uruchomienie w Polsce kształcenia kosmetologów na poziomie wyższym. Wyniki analizy czasopism przedstawiono i podsumowano w sposób werbalny lub liczbowy.

W 1996 roku ukazywało się 10 tytułów czasopism. W 2021 roku było ich 14. Najwięcej tytułów, 22, wydawanych było w latach 2002-2004. Tylko 7 tytułów utrzymało się na rynku przez co najmniej 20 lat, i tylko około 10 to czasopisma naukowe. Pod względem częstotliwości ich ukazywania się przeważają kwartalniki. Treści reklamowe w czasopismach fachowych zajmują 10-30% objętości zeszytu i zwykle mają charakter graficzny. Najbardziej dynamiczny rozwój czasopiśmiennictwa kosmetologicznego nastąpił w pierwszym dziesięcioleciu bieżącego wieku. Obserwuje się podział na tytuły naukowe, pozbawione charakteru reklamowego, oraz tytuły fachowo-zawodowe, ilustrowane materiałami informacyjno-promocyjnymi. Przypuszczać można, że trend redagowania czasopism adresowanych do sprecyzowanej grupy odbiorców będzie ulegał nasileniu, a formę drukowaną zaczną uzupełniać lub zastępować wydania elektroniczne.

Słowa kluczowe: czasopisma kosmetologiczne; czasopisma naukowe; czasopisma fachowe; kosmetologia; czasopiśmiennictwo

Polish cosmetology journals since 1996

Lena Czapowska, Anna Pawełczyk*, Lucjusz Zaprutko

Poznan University of Medical Sciences, Pharmaceutical Faculty, Department of Organic Chemistry, Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Poland

*corresponding author: apaw@ump.edu.pl

Scientific journals are one of the most popular and important means of dissemination of information in all branches of science. This way of presentation of information has a particular significance in the area of cosmetology as journals devoted to this branch of science are read not only by professionals, but also amateurs, hobbyists and users of cosmetics.

The aim of the work was to provide a review and assessment of the contents, type of presentation of information and potential readers of Polish journals of cosmetology, issued in the last 25 years. Material for analysis was collected on the basis of the catalogue of the Central Polish Library, NUKAT database and internet websites. A few excluding criteria were used, the main criterion was the time of publication. The beginning of data collection was the date of launching courses in cosmetology at universities. The results of the journal analysis are presented and summarized verbally and in numbers.

In 1996 the number of journals was 10. In 2021 this number increased to 14. The highest number of journals, 22, were issued in the years 2002-2004. Only 7 journals remained on the market for at least 20 years and only 10 are scientific journals. According to the frequency of appearance, by far most of the journals are quarterlies. The advertisements occupy 10-30% of the contents and are mainly presented in a graphical form.

Over the first decade of the 21st century, a dynamic development of cosmetology periodical journals has been observed. There are two distinct types of periodicals, one of scientific without advertisements and the other type of professional, illustrated with promoting materials. It may be supposed that the trend of issuing journals addressed to a clearly defined group of readers will grow and the paper journals will be phased out by electronic ones.

Keywords: cosmetology journals; scientific journals; professional magazines; cosmetology; periodicals

15

Ocena skojarzonego działania bakuchiolu z 5-fluorouracylem na komórki raka jelita grubego

Robert Czarnomysy*, Dominika Radomska, Krzysztof Bielawski

Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Polska

*autor korespondencyjny: robert.czarnomysy@umb.edu.pl

Od wielu lat klinicyści na całym świecie borykają się z problemem, jakim jest choroba nowotworowa. Dostępne leki syntetyczne często nie są w stanie w pełni odpowiedzieć na problemy współczesnej onkologii. Dlatego też trwają usilne poszukiwania nowych chemioterapeutyków pochodzenia naturalnego. Jednym z takich naturalnych związków jest bakuchiol- meroterpen wyizolowany z jadalnych nasion indyjskiego gatunku rośliny *Cullen corylifolium* L. Medik, który jest szeroko stosowany w kosmetologii i dermatologii. Dodatkowo związek ten wykazuje działanie cytotoksyczne wobec wielu typów nowotworów. Dotychczasowe doniesienia dotyczą jednak monoterapii z wykorzystaniem tego botanicznego związku chemicznego lub łączenia go z ligandem indukującym apoptozę związanym z TNF (TRAIL), dlatego też postanowiliśmy opracować terapię skojarzoną opartą na powszechnie stosowanym leku przeciwnowotworowym- 5-fluorouracylu.

Celem naszych badań była ocena aktywności przeciwnowotworowej zastosowanej terapii skojarzonej bakuchiolu z 5-fluorouracylem w porównaniu z monoterapią wobec komórek raka jelita grubego DLD-1 i HT-29. Przy wykorzystaniu metody Carmichaela (MTT) oceniono aktywność cytotoksyczną badanych związków. Ocenę indukcji apoptozy dokonano za pomocą barwienia Anneksyną V i jodkiem propidyny. Ponadto przy użyciu cytometru przepływowego oceniono wpływ badanych związków na zmianę potencjału mitochondrialnego oraz aktywność kaspazy-8 i -9. Badania cytotoksyczności wykazały, że 5-fluorouracyl jest cytotoksyczny wobec badanych komórek nowotworowych, a zastosowana terapia skojarzona z bakuchiolem dodatkowo obniżyła jego IC_{50}. Dalsze eksperymenty z użyciem cytometru przepływowego wykazały, że 5-fluorouracyl i jego połączenie z bakuchiolem silnie indukują apoptozę na dwóch ścieżkach, ścieżce zewnątrzpochodnej, gdzie obserwowano wzrost aktywności kaspazy-8, oraz ścieżce wewnątrzpochodnej z gwałtownym spadkiem potencjału błonowego mitochondriów i jednoczesnym wzrostem aktywności kaspazy-9. Podsumowując wszystkie powyższe wyniki można stwierdzić, że bakuchiol uwrażliwia komórki raka jelita grubego na działanie 5-fluorouracylu, co zwiększa skuteczność tego leku przeciwnowotworowego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego; aktywność przeciwnowotworowa; bakuchiol; 5-fluorouracyl; terapia skojarzona.

The intensification of anticancer activity of 5-fluorouracil by bakuchiol as a possible option for inhibition of colorectal cancer

Robert Czarnomysy*, Dominika Radomska, Krzysztof Bielawski

Department of Synthesis and Technology of Drugs, Medical University of Bialystok, Kilinskiego 1, 15-089 Bialystok, Poland

*corresponding author: robert.czarnomysy@umb.edu.pl

For many years, clinicians around the world have faced the problem that is cancer. The available synthetic drugs are often unable to fully respond to the problems of modern oncology, so new chemotherapeutics with anticancer activity are still being sought in nature. One such natural compound is bakuchiol- meroterpene isolated from the edible seeds of the Indian plant species *Cullen corylifolium* L. Medik, which is widely used in cosmetology and dermatology. In addition, this compound shows cytotoxic activity against many types of cancer. However, reports to date have focused

on monotherapy using this botanical chemical compound or combining it with a TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), so we set out to develop a combination therapy based on the commonly used anticancer drug- 5-fluorouracil.

The aim of our study was to evaluate the antitumor activity of the applied combination therapy of bakuchiol with 5-fluorouracil compared to monotherapy against DLD-1 and HT-29 colon cancer cells. The cytotoxic activity of the tested compounds was examined using the MTT method of Carmichael. Evaluation of apoptosis induction was assessed using Annexin V/propidium iodide staining. Moreover, using the flow cytometer, the effects of the test compounds on mitochondrial potential change were assessed and caspase-8 and -9 activity. Cytotoxicity assays showed that 5-fluorouracil is cytotoxic against the tested cancer cells, and the used co-therapy with bakuchiol additionally reduced its IC_{50}. Further flow cytometer experiments showed that 5-fluorouracil and its combination with bakuchiol potently induce apoptosis through two pathways, an extrinsic pathway where an increase in caspase-8 activity was observed, and an intrinsic pathway with a sharp loss of mitochondrial membrane potential and simultaneous up-regulation of caspase-9. Summarizing all the above results, it can be concluded that bakuchiol sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil, which enhances the effectiveness of this anticancer drug.

Keywords: colorectal cancer; anticancer activity; bakuchiol; 5-fluorouracil; combination therapy.

16

Pochodne 1,3,5-triazyny jako dualne inhibitory 5-HT$_6$R/FAAH w poszukiwaniu nowej terapii choroby Alzheimera

Kinga Czarnota-Łydka[1]*, Grzegorz Satała[2], Leonardo Brunetti[3], Antonio Laghezza[3], Luca Piemontese[3], Modesto de Candia[3], Rosa Purgatorio[3], Magdalena Gumułka[1], Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Antonio Carrieri[3], Jadwiga Handzlik[1]

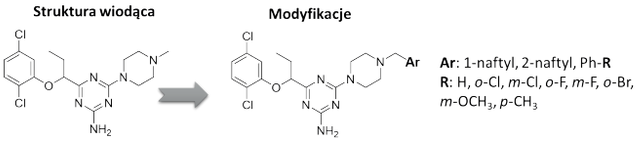
[1] *Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

[2] *Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Zakład Chemii Leków, Smętna 12, 31-343, Kraków, Polska*

[3] *Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet im. Aldo Moro w Bari, Via Orabona 4, 70125, Bari, Włochy*

*autor korespondencyjny: kinga.czarnota@doctoral.uj.edu.pl

W poszukiwaniu nowych środków terapeutycznych przeciwko chorobie Alzheimera (AD) coraz większego znaczenia nabierają związki multitargetowe. Wśród potencjalnych celów białkowych AD ważną rolę odgrywa receptor serotoninowy 5-HT$_6$ (5-HT6R) zlokalizowany w mózgu. Najnowsze badania wskazują również, że regulacja układu endokannabinoidowego (eCB), a konkretnie hamowanie enzymu hydrolazy amidowej kwasu tłuszczowego (FAAH), może odgrywać kluczową rolę w walce z AD. Połączenie działania obu wymienionych celów terapeutycznych jest więc innowacyjnym i dającym duże nadzieje podejściem do walki z chorobą Alzheimera. W niniejszej pracy poszukiwano silnych inhibitorów zarówno 5-HT$_6$R jak i FAAH wśród pochodnych 1,3,5-triazyny. Zaprojektowano i zsyntetyzowano 10 nowych związków w oparciu o strukturę wiodącą silnego i selektywnego antagonisty 5-HT$_6$R (**LW-15**, Rysunek 1). Nowe związki otrzymano w czteroetapowej syntezie, obejmującej m.in. cyklizację, demetylację i N-alkilację. Dla uzyskanych związków triazynowych przeprowadzono badania biologiczne w celu określenia powinowactwa do 5-HT$_6$R w testach wypierania radioligandu oraz wyznaczono aktywność hamującą FAAH w testach enzymatycznych. Co więcej, omówiono zależność struktura-aktywność (SAR).



Rysunek 1. Struktura wiodąca (LW-15) i przeprowadzone modyfikacje.

Cała seria związków triazynowych wykazywała znaczące działanie na 5-HT$_6$R (pK_i: 6,08-7,59) i FAAH (pK_i: 4,78-5,82), natomiast **KC-18** (R= m-Cl) wykazał najbardziej obiecujące dualne działanie (5-HT$_6$R: pK_i = 7,59; FAAH: pK_i = 5,48). Wyniki analizy SAR wskazały kierunki dalszych modyfikacji w celu uzyskania struktur multitargetowych 5-HT$_6$R i FAAH.

Słowa kluczowe: 1,3,5-triazyny; receptor 5-HT$_6$; enzym FAAH; choroba Alzheimera

Podziękowania: *Częściowo sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki (grant UMO-2018/31/B/NZ7/02160) i Research Support Module UJ (U1C/W42/NO/28.03). Część badań została wykonana w ramach Studenckiego Koła Chemii Medycznej UJ CM w Krakowie.*

1,3,5-triazine derivatives as dual inhibitors of 5-HT$_6$R/FAAH in search of new therapy for Alzheimer's disease

Kinga Czarnota-Łydka[1]*, Grzegorz Satała[2], Leonardo Brunetti[3], Antonio Laghezza[3], Luca Piemontese[3], Modesto de Candia[3], Rosa Purgatorio[3], Magdalena Gumułka[1], Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Antonio Carrieri[3], Jadwiga Handzlik[1]

[1] *Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University, Medical College, Medyczna 9, PL 30-688 Kraków, Poland*

[2] *Department of Medicinal Chemistry, Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Smętna 12, PL 31-343 Kraków, Poland*

[3] *Department of Pharmacy-Drug Sciences, University of Bari Aldo Moro, Via Orabona 4, 70125, Bari, Italy*

*corresponding author: kinga.czarnota@doctoral.uj.edu.pl

In search of new therapeutic agents against Alzheimer's disease (AD), multitargeted compounds are gaining importance. Among potential AD protein targets, increasingly relevant seems to be the serotonin receptor 5-HT$_6$ (5-HT6R) located in the CNS. Excitedly, very recent studies indicate that regulation of the endocannabinoid system (eCB), specifically inhibition of the fatty acid amide hydrolase (FAAH) enzyme, may play a pivotal role in the battle against AD. Hence, combination of activity through both mentioned therapeutic targets is innovative and very hopeful approach to fight with AD. In the present study, the search for potent inhibitors for both 5-HT$_6$R and FAAH among 1,3,5triazine derivatives,

has been performed. Ten new compounds were designed and synthesized based on the lead structure of highly potent and selective 5-HT_6R antagonist (**LW-15**, Fig.1). The new compounds were obtained in four-step synthesis, involving cyclization, demethylation and Nalkylation. Biological studies to determine the 5-HT_6R affinity in radioligand binding assays and an FAAH inhibiting potency in enzymatic assays for the triazine-compounds were carried out. Structureactivity relationship (SAR) has been discussed.

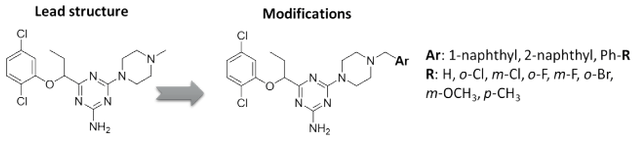


Figure 1. Lead structure (LW-15) and modifications performed.

The whole series of triazine compounds displayed significant action on 5-HT_6R (pK_i: 6.08-7.59) and FAAH (pK_i: 4.78-5.82), while **KC-18** (R= m-Cl) demonstrated the most promising dual action (5-HT6R: pK_i = 7.59; FAAH: pK_i = 5.48). SAR analysis results indicated directions of further modifications in term to obtain multitargeted structures for 5-HT_6R and FAAH.

Keywords: 1,3,5-triazine; 5-HT_6 receptor; FAAH enzyme; Alzheimer's disease

Acknowledgments: *Partly supported by the National Science Centre (grant UMO-2018/31/B/NZ7/02160), and Research Support Module UJ (U1C/W42/NO/28.03). Part of the studies was performed within Student Medicinal Chemistry Club (Studenckie Koło Chemii Medycznej UJ CM w Krakowie).*

17

Opracowanie i walidacja metody HPLC do oznaczania honokiolu w nanoemulsji lipidowej

Joanna Czerniel, Aleksandra Gostyńska*,
Jakub Brzozowski, Joanna Kuźmińska, Maciej Stawny

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

*autor korespondencyjny: agostynska@ump.edu.pl

Honokiol jest polifenolowym związkiem czynnym wyizolowanym z *Magnolia officinalis* i stosowanym w tradycyjnej medycynie Dalekiego Wschodu. Znane jest jego szerokie działanie terapeutyczne, w tym antydepresyjne, antyoksydacyjne, przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne i neuroprotekcyjne. Ze względu na słabą rozpuszczalność honokiolu, badane są różne sposoby zwiększenia jego biodostępności, a wśród nich inkorporowanie do nanoemulsji.

Celem niniejszej pracy było opracowanie i walidacja metody HPLC do ilościowego oznaczania honokiolu w nanoemulsji oraz zastosowanie tej metody do badania stabilności nanoemulsji zawierającej honokiol.

Opracowano i zwalidowano metodę HPLC do oznaczania honokiolu w nanoemulsji. Rozdział przeprowadzano na kolumnie Luna C18 (i.d. 5 µm, 150 x 4,6 mm) z zastosowaniem jako fazy ruchomej mieszaniny metanol:acetonitryl:0,4% roztwór kwasu octowego (4:22:34). Wyznaczono takie parametry walidacyjne jak selektywność, liniowość, precyzja oraz dokładność. Następnie określono zawartość honokiolu w nanoemulsji oraz oceniono parametry fizykochemiczne badanych układów, takie jak średnia wielkość miceli (MDD), wskaźnik polidyspersyjności (PDI) oraz potencjał zeta (ZP).

Stwierdzono, że nanoemulsja zawierająca honokiol była jednorodna, charakteryzowała się niskimi wartościami ZP i MDD poniżej 203 nm. Wydajność ładowania honokiolu wynosiła powyżej 90%. Uzyskana formulacja była stabilna w badanych warunkach przez 21 dni.

Wyniki wykazały, że opracowana metoda HPLC jest skuteczna do ilościowego oznaczania honokiolu w badanej matrycy, a uzyskana nanoemulsja zawierająca honokiol jest stabilna i może być obiecującym systemem dostarczania tego związku.

Słowa kluczowe: nanoemulsja; honokiol; HPLC; walidacja

Podziękowania: *Narodowe Centrum Nauki, grant Miniatura nr 2021/05/X/NZ5/00048*

Development and validation of HPLC method for honokiol determination in the lipid nanoemulsion

Joanna Czerniel, Aleksandra Gostyńska*,
Jakub Brzozowski, Joanna Kuźmińska, Maciej Stawny

Department of Pharmaceutical Chemistry,
Poznan University of Medical Sciences,
6 Grunwaldzka, 60-780 Poznań, Poland

*corresponding author: agostynska@ump.edu.pl

Honokiol is an active polyphenolic compound isolated from *Magnolia officinalis* and used in traditional Chinese medicine. It is known to have extensive therapeutic action, including antidepressant, antioxidant, antimicrobial, antitumorigenic, anti-inflammatory, and neuroprotective. Due to the poor solubility of honokiol, various ways are being sought to increase its bioavailability and, among them, loading into lipid nanoemulsion.

This study aimed to develop and validate the HPLC method of honokiol quantification in nanoemulsion and applied this method to examine the stability of honokiol-loaded nanoemulsion.

The HPLC method for the determination of honokiol in the nanoemulsion was developed and validated. It was achieved on a Luna C18 column (i.d. 5 µm, 150 x 4.6 mm) with methanol:acetonitrile:0.4% acetic acid solution ratio equal to 4:22:34 as the mobile phase at a flow rate of 1.0 mL/min. The stability studies were performed in three different conditions (at the temperature of 4±1° without light access and at the temperature of 25±1° with and without light access), and physicochemical parameters such as mean droplet diameter (MDD), polydispersity index (PDI) and zeta potential (ZP) were evaluated.

Under the studied conditions, the honokiol-loaded intravenous nanoemulsion was homogenous, characterized by low ZP and MDD below 203 nm. The loading efficiency of honokiol was above 90%. The formulation was stable under all studied conditions for 21 days. The results indicated that the developed HPLC method is effective for the quantification of honokiol in the examined matrix, and the honokiol-loaded nanoemulsion is stable and can be a promising delivery system for this compound.

Keywords: nanoemulsion; honokiol; HPLC; validation

Acknowledgements: *National Science Center, grant Miniatura No. 2021/05/X/NZ5/00048*

18

Opracowanie mieszanych miceli zawierających kurkuminę

Joanna Czerniel, Aleksandra Gostyńska*, Maciej Stawny

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Grunwaldzka 6, Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: agostynska@ump.edu.pl

Kurkumina jest substancją czynną należącą do polifenoli, pozyskiwaną z kłącza kurkumy (*Curcuma longa*) i cieszącą się dużym zainteresowaniem ze względu na swoje plejotropowe działanie. Kurkumina wykazuje m. in. właściwości antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwdepresyjne oraz antyapoptotyczne. Niestety, niektóre jej parametry fizykochemiczne, takie jak wrażliwość na temperaturę i światło oraz słaba rozpuszczalność w wodzie ograniczają jej biodostępność. Mieszane micele (MMs) złożone z fosfolipidów (PPLs), soli sodowej kwasu deoksycholowego (SDC) i innych rozpuszczalnych w wodzie surfaktantów wydają się być obiecującym systemem dostarczania dla kurkuminy.

Celem pracy było opracowanie MMs z zastosowaniem różnych proporcji PPL, SDC oraz Kolliphorem HS15 (KOL). Do przygotowania MM zastosowano metodę odparowania rozpuszczalnika z utworzeniem filmu. Otrzymane MMs zawieszano w wodzie i charakteryzowano pod względem wydajności inkorporacji kurkuminy, średniej wielkości miceli (MDD), wskaźnika polidyspersyjności (PDI), potencjału zeta (ZP), pH i osmolarności.

Wyniki badań wykazały, że MMs zawierające kurkuminę różniły się wartością PDI w zależności od składu formulacji. MDD wahało się od 77 do 415 nm, a osmolarność wynosiła od 300 do 330 mOsm/L. Odnotowano niewielki wzrost pH wraz ze wzrostem stężenia KOL. Obserwowano wzrost wartości bezwzględnej ZP wraz ze wzrostem stężenia KOL. Przy stałym stosunku SDC do PPL i rosnącym KOL obserwowano malejącą inkorporację kurkuminy. Wzrost inkorporacji kurkuminy obserwowano również w formacjach, w których jednoczesnemu wzrostowi stężenia KOL towarzyszył spadek stężenia PPL.

Przeprowadzone badania pozwoliły stwierdzić, że skład MMs ładowanych kurkuminą ma istotny wpływ na ich właściwości fizykochemiczne i zdolność do inkorporacji kurkuminy.

Słowa kluczowe: kurkumina; mieszane micele; koliphor

Podziękowania: *Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, grant LIDER/17/0092/L-12/20/NCBR/2021*

Development of curcumin-loaded mixed micelles

Joanna Czerniel, Aleksandra Gostyńska*, Maciej Stawny

Department of Pharmaceutical Chemistry,
Poznan University of Medical Sciences,
Grunwaldzka 6, Poznan, Poland

*corresponding author: agostynska@ump.edu.pl

Curcumin is an active polyphenolic compound derived from Curcuma longa and is in high demand for its antioxidant, anticancerous, anti-inflammatory, antidepressant, antiapoptotic, and many other effects. Unfortunately, some physicochemical parameters such as temperature and light sensitivity, and poor water solubility limit its bioavailability. Mixed micelles (MMs) composed of phospholipids (PPLs), sodium deoxycholate (SDC), and other water-soluble surfactants appear to be a promising delivery system for this active ingredient.

The aim of the study was to develop mixed micelles with different proportions of PPL, SDC, and the addition of Kolliphor HS15 (KOL). The solvent evaporation, film-forming method was used to prepare MMs. Obtained MMs were suspended in water and characterized by loading efficiency of curcumin, mean droplet diameter (MDD), polydispersity index (PDI), zeta potential (ZP), pH, and osmolarity.

The results showed that curcumin-loaded MMs differed in the PDI depending on the formulation composition. The MDD ranged from 77 to 415 nm and the osmolarity was between 300 and 330 mOsm/L. A slight increase in pH was noted as the concentration of KOL increased. An overall increase in the absolute value of ZP can be seen as the concentration of Kolliphor increases. With a constant SDC to PPL ratio and increasing KOL, decreasing curcumin incorporation was observed. An increase in curcumin incorporation was observed accompanying a simultaneous increase in KOL concentration at the expense of PPL concentration.

The composition of MMs has a significant impact on its physicochemical properties and ability to incorporate curcumin.

Keywords: curcumin; mixed micelles; kolliphor

Acknowledgements: *the National Center for Research and Development, grant LIDER/17/0092/L12/20/NCBR/2021*

19

Ocena różnych modeli chemometrycznych w analizie odzysku fluorochinolonów

Andrzej Czyrski*, Hubert Jarzębski

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej Farmakokinetyki,
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

*autor korespondencyjny: aczyrski@ump.edu.pl

Modele chemometryczne są pomocne w optymalizacji procesów technologicznych, warunków analizy ilościowej czy syntezy związków [1]. Celem niniejszego badania była ocena trzech modeli chemometrycznych takich jak Central Composite Design, Box – Behnken Design oraz Doehlert Design, w celu określenia, który z nich będzie najbardziej odpowiedni do optymalizacji metody ekstrakcji ciecz-ciecz fluorochino-

lonów z osocza. Analizowanymi związkami były: ciprofloksacyna, lewofloksacyna i moksyfloksacyna – przedstawiciele odpowiednio II, III i IV generacji. Zmienną zależną był odzysk. Analizowanymi zmiennymi niezależnymi były: czas wytrząsania, pH oraz objętość czynnika ekstrahującego (dichlorometan).

Analiza statystyczna przeprowadzona testem ANOVA® wskazała Central Composite Design jako najlepszy model do optymalizacji odzysku. W dalszych badaniach oceniono wpływ zmiennych niezależnych na ekstrakcję dla każdego analitu. W przypadku ciprofloksacyny i moksyfloksacyny czynnikiem ograniczającym odzysk jest pH. Z kolei dla lewofloksacyny jest to objętość dichlorometanu.

Ekstrakcja fluorochinolonów została opisana ilościowo przez równania wielomianowe wygenerowane dla każdego analitu, zwizualizowane za pomocą wykresów powierzchni odpowiedzi [2]. Umożliwiły one przewidywanie dla jakich wartości każdej zmiennej niezależnej będzie obserwowany maksymalny odzysk. Przewidywane wartości teoretyczne były zbliżone do eksperymentalnych, co potwierdza przydatność wybranego modelu chemometrycznego. Pomiary wskazały również, które zmienne lub ich wzajemne interakcje są nieistotne dla procesu ekstrakcji.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie tylko wskazała najistotniejsze czynniki wpływające na odzysk analitów, ale również umożliwiła ograniczenie zużycia odczynników. Jest to istotne zagadnienie zarówno z punktu widzenia ekonomicznego, jak i ekologicznego.

Słowa kluczowe: fluorochinolony; optymalizacja; odzysk; Central Composite Design

Piśmiennictwo

1. Novaes, C.G., et al. (2016). A review of multivariate designs applied to the optimization of methods based on inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES). Microchemical Journal. 128, 331–346.
2. Bezerra, M.A., et al. (2008). Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. Talanta. 76, 965–977.

The evaluation of different chemometric models in the analysis of the recovery of fluoroquinolones

Andrzej Czyrski*, Hubert Jarzębski

Department of Physical Pharmacy and Pharmacokinetics, Rokietnicka 3 Street, 60-806 Poznań

*corresponding author: aczyrski@ump.edu.pl

Chemometric models are helpful in the optimization of technological processes, the conditions for quantitative analysis, or the synthesis of compounds [1]. This study aimed to evaluate three chemometric models such as Central Composite Design, Box – Behnken Design and Doehlert Design, to find the best one suitable for optimizing the extraction of the analyte from plasma. The analyzed compounds were: ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin – the representatives of the 2nd, 3rd, and 4th generation of fluoroquinolones, respectively. The dependent variable was the recovery in the liquid-liquid extraction. The analyzed independent variables were: the time of shaking, pH, and the volume of the extracting agent (dichloromethane).

The statistical analysis conducted with ANOVA® indicated Central Composite Design as the best model for evaluation of the recovery. Further investigations evaluated the impact of independent variables on extraction for each analyte. In the case of ciprofloxacin and moxifloxacin, pH is the factor that limits the recovery. For levofloxacin, the factor that most influences the recovery is the volume of dichloromethane.

The extraction of fluoroquinolones was described quantitively by the polynomial equations generated for each analyte. They enabled predicting each variable's value to get the maximum recovery. The theoretically predicted recovery values were similar to the experimental ones, which confirms the suitability of the chosen chemometric model. The Response Surface Methodology charts visualize the equations [2]. The measurements also indicated which variables, or their mutual interactions, are irrelevant to the process.

The conducted statistical analysis not only indicated the most relevant factors that influence the recovery of the analytes but also made it possible to reduce the use of the reagents. It is a significant issue from both the economic and ecological points of view.

Keywords: fluoroquinolones; optimization; recovery; Central Composite Design

References

1. Novaes, C.G., et al. (2016). A review of multivariate designs applied to the optimization of methods based on inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES). Microchemical Journal. 128, 331–346.
2. Bezerra, M.A., et al. (2008). Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. Talanta. 76, 965–977.

20

Jednoczesna podaż dożylna flukonazolu z lekami przeciwbólowymi – badania *in vitro*

Katarzyna Dominiak[1]*, Gabriela Anglart[1], Katarzyna Dettlaff[2]

[1] *Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków" przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska*

[2] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska*

*Autor Korespondencyjny: dominiak.kasia27@gmail.com

W praktyce klinicznej odnotowuje się błędy medyczne związane z podażą leków dożylnych. Najczęściej obejmują one użycie niewłaściwego rozpuszczalnika, nieodpowiedniej objętości rozpuszczalnika, nieprawidłowej szybkości podaży lub połączenia dwóch niezgodnych leków [1]. Przypadki podania dwóch leków w jednej linii naczyniowej przez łącznik Y występują głównie u pacjentów w stanach ciężkich z ograniczonym dostępem naczyniowym. Interakcje w fazie farmaceutycznej, w przypadku leków dożylnych, mogą prowadzić do tworzenia się osadu, co stanowi niebezpieczeństwo dla zdrowia i życia pacjenta. W przypadku flukonazolu brakuje danych o kompatybilności z lekami przeciwbólowymi. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć informację jedynie o zgodności tego leku z remifentanylem [2].

Celem naszych badań było określenie czy flukonazol (Flukonazole B. Braun 2 mg/ml) jest zgodny fizycznie z roztworami morfiny, tramadolu, paracetamolu, metamizolu sodowego, ibuprofenu, ketoprofenu i diklofenaku. Lekami gotowymi do podania były preparaty paracetamolu oraz ibuprofenu. Reszta leków występowała w formie koncentratów. Z tego względu przed badaniem interakcji przygotowano roztwory o odpowiednich, stosowanych w praktyce szpitalnej, stężeniach. Roztwory te obejmowały 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy lub wodę do iniekcji. Przygotowane roztwory poddano analizie nefelometrycznej, mierzono ich pH i osmolalność. Następnie połączono je w proporcjach 1:1 i zmierzono identyczne parametry co dla leków przed połączeniem. Pomiary powtarzano 30, 60 i 120 minut po połączeniu leków. Wszystkie badane roztwory do infuzji okazały się być zgodne z preparatem flukonazolu.

Słowa kluczowe: flukonazol; leki przeciwbólowe; infuzja dożylna; kompatybilność; stopień zmętnienia

Podziękowania: *Praca została sfinansowana z projektu SBN „Interakcje w fazie farmaceutycznej azolowych leków przeciwgrzybiczych z mieszaninami do żywienia pozajelitowego oraz innymi lekami dożylnymi”*

Piśmiennictwo

1. Kanji, S., et al. (2013). Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. Ann Pharmacother. 47, 637-643.
2. Trissel, L.A., et al. (1997). Compatibility of remifentanil hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. Am J Health Syst Pharm. 54, 2192-2196.

Simultaneous intravenous administration of fluconazole with analgesics – in vitro tudies

Katarzyna Dominiak[1]*,
Gabriela Anglart[1], Katarzyna Dettlaff[2]

[1] Student Scientific Association „Analysis of Drugs and Cosmetics” at the Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Poland

[2] Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Poznan University of Medical Sciences, Poland

*corresponding author: dominiak.kasia27@gmail.com

Some cases of medical errors are associated with the administration of intravenous drugs. Mainly they include using the wrong solvent, solvent volume, an incorrect rate of administration, or a combination of incompatible drugs [1]. Administering two drugs in one vascular line through the Y-site occurs in severely ill patients with limited vascular access. Interactions in the pharmaceutical phase of intravenous drugs may lead to the formation of sediment, which endangers the patient. For fluconazole, data on compatibility with analgesics are lacking. The available literature only provides information on the compatibility with remifentanil [2].

Our research aimed to determine whether fluconazole (Fluconazole B. Braun 2 mg/ml) is physically compatible with solutions of morphine, tramadol, paracetamol, sodium metamizole, ibuprofen, ketoprofen, and diclofenac. The drugs ready for administration were paracetamol and ibuprofen preparations. The rest of the drugs were in the form of concentrates. Therefore, solutions of appropriate concentrations were prepared, for dilution were used 0.9% sodium chloride solution, 5% glucose solution, or water for injection. The solutions were subjected to nephelometric analysis; pH and osmolality were also measured. Then, they were combined in a 1:1 ratio to measure the same parameters. Measurements were repeated 30, 60, and 120 minutes after the drugs were combined. All infusion solutions tested were compatible with the fluconazole.

Keywords: fluconazole; analgesics; intravenous infusion; compatibility; degree of turbidity

Acknowledgements: *The work was financed by the SBN project „Interactions in the pharmaceutical phase of azole antifungal drugs with parenteral nutrition admixtures and other intravenous drugs”*

References

1. Kanji, S., et al. (2013). Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. Ann Pharmacother. 47, 637-643.
2. Trissel, L.A., et al. (1997). Compatibility of remifentanil hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. Am J Health Syst Pharm. 54, 2192-2196.

21

Strukturalne i spektroskopowe właściwości worykonazolu i flukonazolu – badania eksperymentalne i teoretyczne

Beata Drabińska[1], Katarzyna Dettlaff[2],
Kacper Kossakowski[1], Tomasz Ratajczak[3,4,5],
Agnieszka Mikołajczyk[1], Jacek Kujawski[1,5]*

[1] Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

[2] Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

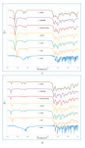
[3] Laboratorium Płynnych Postaci Leku, Dział Badań i Rozwoju, Polfa Warszawa S.A., ul. Karolkowa 22/24, 01-207, Warszawa, Polska

[4] Centrum Nowych Technologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Banacha 2C, 02-097 Warszawa, Polska

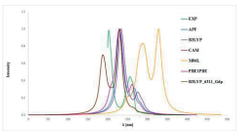
[5] Biosynthesis Sp. z o.o., ul. Rubież 46, 61-612 Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: jacekkuj@ump.edu.pl

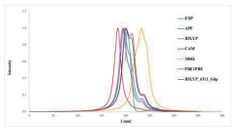
Worykonazol (**1**) i flukonazol (**2**) są azolowymi pochodnymi propan-2-olu i analogami mikonazolu o udokumentowanej aktywności przeciwgrzybiczej. **2** jest stosowany w infekcjach spowodowanych przez *C. albicans* and *C. neoformans*. 1 należy do kolejnej generacji pochodnych o szerokiej aktywności przeciwgrzybiczej. Praca przedstawia analizę porównawczą eksperymentalnych widm FT-IR (Ryc. 1), UV-vis (Ryc. 2 i 3 dla **1** lub **2**) i ^{1}H NMR **1** i **2** z danymi uzyskanymi na drodze obliczeń z uwzględnieniem metod DFT i pięciu różnych funkcjonałów. Uzyskane wyniki zestawiono z danymi otrzymanymi wobec analogu – posakonazolu [1]. Wyniki odnoszące się do teoretycznego widma IR z użyciem funkcjonałów PBE1PBE (worykonazol) lub APF (flukonazol) wykazały dobrą zgodność z danymi eksperymentalnymi IR. Największą zgodność eksperymentalnych i teoretycznych widm UV zaobserwowano w przypadku użycia funkcjonału PBE1PBE (**1**) bądź B3LYP (**2**). Wyznaczone teoretycznie widmo ^{1}H NMR wykazało, że formalizm DFT oraz użycie funkcjonałów M06L (**1**) lub B3LYP (**2**) pozwalają na dokładny opis przesunięć chemicznych.



Ryc. 1.



Ryc. 2.



Ryc. 3.

Słowa kluczowe: Worykonazol; Flukonazol; Teoria Funkcjonału Gęstości

Podziękowania: *Badania były finansowane przez Narodowe Centrum Nauki ("Miniatura 6", grant nr 2022/06/X/NZ7/00227); obliczenia uwzględniały grant WCSS nr 327/2014.*

Piśmiennictwo

Kujawski, J., et al. (2019). Structural and spectroscopic properties of posaconazole – Experimental and theoretical studies. Journal of Molecular Structure 1181, 179e189. https://doi.org/ 10.1016/j.molstruc.2018.12.074

Structural and spectroscopic properties of voriconazole and fluconazole – experimental and theoretical studies

Beata Drabińska[1], Katarzyna Dettlaff[2], Kacper Kossakowski[1], Tomasz Ratajczak[3,4,5], Agnieszka Mikołajczyk[1], Jacek Kujawski[1,5]*

[1] *Chair and Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6 str., 60-780 Poznań, Poland*

[2] *Chair Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6 str., 60-780 Poznań, Poland*

[3] *Liquid Dosage Form Laboratory, Research and Development Department, Polfa Warszawa S.A, Karolkowa 22/24 str., 01-207, Warsaw, Poland*

[4] *Centre of New Technologies, University of Warsaw, Banacha 2C str., 02-097 Warsaw, Poland*

[5] *Biosynthesis Sp. z o.o., Rubież 46 str., 61-612 Poznań, Poland*

*corresponding author: jacekkuj@ump.edu.pl

Voriconazole (**1**) and fluconazole (**2**) are azolyl-propanol-2 analogues of miconazole with proven antifungal activity. The **2** is used in treatment of infections caused by *C. albicans* and *C. neoformans*. The **1** is a next generation agent with a broader spectrum of antifungal activity. The paper compares the experimental FT-IR (Fig. 1), UV-vis (Figs. 2 and 3 for **1** or **2**, respectively) and ^{1}H NMR spectra of voriconazole and fluconazole with the DFT calculations using five different functionals. The results were compared with previously reported data related to its analogue – posaconazole [1]. The analysis of calculated IR spectra with use of PBE1PBE (**1**) or APF (**2**) functionals shows good accordance with the experimental IR spectrum. The best compatibility between the experimental and theoretical UV spectra was observed with the use of PBE1PBE or B3LYP functionals for voriconazole or fluconazole, respectively. The calculated ^{1}H NMR spectrum shows that the DFT formalism, particularly the M06L or B3LYP functionals, give an accurate description of the voriconazole and fluconazole chemical shifts.

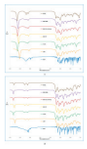


Fig. 1.

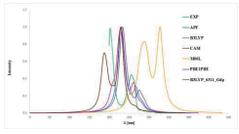


Fig. 2.

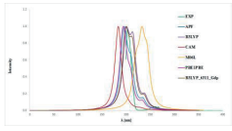


Fig. 3.

Keywords: Voriconazole; Fluconazole; Density Functional Theory

Acknowledgements: *The research was partially supported by National Science Centre (NCN "Miniatura 6" Grant No. 2022/06/X/NZ7/00227), and WCSS Grant No. 327/2014.*

References

Kujawski, J., et al. (2019). Structural and spectroscopic properties of posaconazole – Experimental and theoretical studies. Journal of Molecular Structure 1181, 179e189. https://doi.org/ 10.1016/j.molstruc.2018.12.074

22

Optymalizacja metody HPLC oznaczania chlorowodorku terbinafiny w preparatach farmaceutycznych

Piotr M. Dwiecki[1,2], Joanna Piaskowska-Mycio[1], Izabela Muszalska-Kolos[1]*

[1] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[2] *Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne „Ziołolek" Sp. z o.o., ul. Starołęcka 189, 61-341 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: imuszals@ump.edu.pl

Chlorowodorek terbinafiny zaliczany do alilloamin, jest inhibitorem skwalenoepoksydazy, kluczowego enzymu szlaku biosyntezy ergosterolu. Związek ten może być stosowany w terapii przeciwgrzybiczej zarówno miejscowo w postaci kremu lub spray'u, jak i ogólnoustrojowo w postaci tabletek. Jednym z elementów determinujących zakres i metodykę analizy jakości leku jest postać farmaceutyczna. Do analizy chlorowodorku terbinafiny wybrano różne postaci leku, w których występuje ta substancja tzn. krem (3), tabletki (1) oraz spray (1). Skupiono się na ocenie zawartości substancji aktywnej w preparatach farmaceutycznych oraz na porównaniu otrzymanych wyników oznaczeń z wartością deklarowaną przez producenta. W tym celu wykorzystano wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) z detekcją UV i opracowano odpowiednie warunki oznaczania chlorowodorku terbinafiny za pomocą tej metody. Jako fazę stacjonarną zastosowano kolumnę Luna 3 µm C18(2) o wymiarach 150 x 4,6 mm. Natomiast jako fazę ruchomą, na podstawie przeglądu piśmiennictwa [1], postanowiono zastosować mieszaninę metanolu i acetonitrylu z dodatkiem kwasu octowego i/lub trietyloaminy. Analiza różnych składów fazy ruchomej przy stałych parametrach szybkości przepływu fazy ruchomej, temp. kolumny 25°C i temp. autosamplera 20°C pozwoliła zaobserwować, że wzrost stężenia acetonitrylu oraz kwasu octowego wpływa na przyspieszenie wymywania terbinafiny z kolumny. Dla ograniczenia tego procesu, wprowadzono dodatek trietyloaminy. Za optymalną uznano fazę [metanol – acetonitryl – mieszanina kwasu octowego lodowatego 1% i trietyloaminy 0,2% (50:30:20, v/v/v)], która wymywa w opisanych warunkach terbinafinę po ok. 8 min. Oceniono

stabilność metanolowego roztworu chlorowodorku terbinafiny przechowywanego w temp. pokojowej bez dostępu światła potwierdzając jego stabilność w okresie co najmniej 7 dni. Opracowano warunki ekstrakcji substancji badanej z kremu, biorąc pod uwagę czas i temperaturę ekstrakcji w warunkach klasycznych oraz z udziałem ultradźwięków. Wyznaczono parametry krzywych wzorcowych oraz walidacji oznaczania chlorowodorku terbinafiny w wybranych preparatach: liniowość, precyzję, powtarzalność i dokładność. Wartości współczynników zmienności w oznaczeniach substancji badanej w kremach kształtowały się na poziomie 1,48–3,97%, podczas gdy w oznaczeniach w tabletkach i spray'u osiągały niższe wartości tzn. odpowiednio 1,21–1,92% oraz 1,14–1,67%. Opracowana metoda ekstrakcji chlorowodorku terbinafiny z kremu zagwarantowała odzysk substancji czynnej na poziomie 96,2–100,2%. W przypadku tabletek i spray'u obserwowano odzysk odpowiednio 100,3–102,2% oraz 95,0–96,2%.

Piśmiennictwo

1. Kanakapura B., Penmatsa V.K. (2016). Analytical methods for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceuticals and biological materials. Journal of Pharmaceutical Analysis. 6, 137-149

Optimization of the HPLC method for the determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceutical preparations

Piotr M. Dwiecki[1,2], Joanna Piaskowska-Mycio[1], Izabela Muszalska-Kolos[1]*

[1] *Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland*

[2] *Pharmaceutical Company "Ziołolek" Sp. z o.o., Starołęcka 189, 61-341 Poznań, Poland*

*corresponding author: imuszals@ump.edu.pl

Terbinafine hydrochloride belongs to the allylamines and is an inhibitor of squalene epoxidase, one of the enzymes in the ergosterol biosynthesis pathway. This compound can be used in antifungal therapy both topically in the form of a cream or spray, and systemically in the form of tablets. One of the elements determining the scope and methodology of drug quality analysis is the pharmaceutical form. For terbinafine hydrochloride analysis, different drug forms were selected in which this substance is present, i.e., cream (3), tablets (1) and spray (1). The focus was on the assessment of the active substance content in pharmaceutical preparations and on the comparison of the obtained results with the value declared by the manufacturer. For this purpose, high-performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection was used and appropriate conditions for the determination of terbinafine hydrochloride with this method were developed. A Luna 3 µm C18 column (2) with dimensions of 150 x 4.6 mm was used as the stationary phase. However, as a mobile phase, based on a literature review [1], it was decided to use a mixture of methanol and acetonitrile with the addition of acetic acid and / or triethylamine.

The analysis of different compositions of the mobile phase with constant parameters of the flow rate of the mobile phase, column temperature 25°C and autosampler temperature of 20°C allowed to observe that the increase in acetonitrile and acetic acid concentration accelerates the elution of terbinafine from the column. To limit this process, the addition of triethylamine was introduced. The phase [methanol-acetonitrile-mixture of glacial acetic acid 1% and triethylamine 0.2% (50:30:20, v/v/v)] was considered optimal, which washes terbinafine under the described conditions after approx. 8 min. The stability of methanolic terbinafine hydrochloride solution stored at room temperature in the absence of light was assessed, confirming its stability for a period of at least 7 days. The conditions for extracting the test substance from the cream were developed, taking into account the time and temperature of extraction under classical conditions and with the use of ultrasound. The parameters of standard curves and the validation of terbinafine hydrochloride determination in selected preparations were determined: linearity, precision, repeatability and accuracy. The values of the coefficients of variation in the determinations of the test substance in creams were at the level of 1.483.97%, while in the tests in tablets and sprays they reached lower values, i.e., 1.21–1.92% and 1.14, 1.67%, respectively. The developed method of extracting terbinafine hydrochloride from the cream guaranteed the recovery of the active substance at the level of 96.2–100.2%. In the case of tablets and sprays, the recovery was 100.3–102.2% and 95.0–96.2%, respectively.

References

1. Kanakapura B., Penmatsa V.K. (2016). Analytical methods for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceuticals and biological materials. Journal of Pharmaceutical Analysis. 6, 137-149

23

Synteza i charakterystyka czteroskładnikowych kropek kwantowych $CuInS_2$/ZnS typu rdzeń/powłoka do potencjalnych zastosowań biomedycznych

Michał Gackowski[1,2]*, Janina Lulek[1], Raphaël Schneider[2]

[1] *Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[2] *Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, UMR 7274, Université de Lorraine, CNRS, 1 Rue Grandville, 54001 Nancy Cedex, France*

*autor korespondencyjny: mgackowski4@gmail.com

Kropki kwantowe (QDs) to półprzewodnikowe kryształy o rozmiarach zwykle od 1 do 10 nm. Mała średnica QDs zapewnia ich niezwykłe właściwości optyczne. Kiedy wymiary QDs są mniejsze niż promień Bohra, ma miejsce efekt ograniczenia kwantowego (ang. *quantum confinement effect*), który wpływa na zależny od rozmiaru przebieg widm fotoluminescencji nanocząstek. Ponadto, ich widma absorpcji w zakresie UV-Vis są szerokie przy jednocześnie bardzo wąskich widmach emisji fotoluminescencji, charakteryzujących się zwykle dużym przesunięciem Stokesa.

Wszystkie w/w cechy sprawiają, że QDs są idealnymi kandydatami do potencjalnego wykorzystania w farmacji i medycynie (m.in. do obrazowania diagnostycznego, znakowania tkanek lub zaawansowanych systemów dostarczania leków) [1].

Celem pracy była ocena krytycznych parametrów syntezy wpływających na właściwości optyczne $CuInS_2$/ZnS rdzeń/

powłoka QDs oraz synteza nanokryształów o maksymalnej emisji fotoluminescencji zlokalizowanej przy różnych długościach fali. Po zoptymalizowaniu warunków syntezy, najlepsze próbki QDs scharakteryzowano za pomocą spektroskopii absorpcyjnej UV-Vis, spektroskopii emisji fotoluminescencji, spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera, analizy termograwimetrycznej, selektywnego wytrącania wg wielkości nanokryształów, testu fotostabilności, transmisyjnej mikroskopii elektronowej oraz analizy dyfrakcyjnej promieniowania rentgenowskiego.

Ocena krytycznych parametrów syntezy wykazała, że przesunięcie emisji fotoluminescencji w kierunku światła czerwonego może być wywołane poprzez wydłużenie czasu syntezy rdzenia oraz obniżenie stosunku molowego Cu/In. Ponadto, kluczową rolę w wydajności kwantowej fotoluminescencji (PLQY) produktów odgrywa ilość i rodzaj ligandu (ligandów) ograniczającego. Ze względu na niskie PLQY rdzeni (~10%), wprowadzono na ich powierzchnię powłokę ZnS, która spowodowała znaczny wzrost PLQY przy jednoczesnym przesunięciu emisji fotoluminescencji ku falom krótszym. Na ostateczne wartości PLQY i przebieg widma emisji fotoluminescencji wpływał również stosunek molowy Cu/Zn oraz czas i temperatura procesu powlekania.

W kolejnym etapie zsyntetyzowano i scharakteryzowano zielono-, żółto- i pomarańczowo emitujące QDs o maksymalnej długości fali emisji fotoluminescencji wynoszącej odpowiednio 527, 540 i 595 nm i PLQY równej 66,81, 50,72% i 49,70%.

Otrzymane wyniki mogą być podstawą do projektowania QDs przeznaczonych do zastosowań biomedycznych.

Słowa kluczowe: kropki kwantowe, fotoluminescencja, CuInS2/ZnS

Podziękowania. *Badania zostały przeprowadzone w Nancy w ramach Programu Wymiany Erasmus+ pomiędzy Uniwersytetem Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Polska), a Université de Lorraine (Francja).*

Piśmiennictwo

1. Matea CT, et al. (2017). Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. Int J Nanomedicine. 12, 5421–31.

Synthesis and characterization of tunable quaternary $CuInS_2$/ZnS Core/shell quantum dots for potential biomedical usage

Michał Gackowski[1,2]*, Janina Lulek[1], Raphaël Schneider[2]

[1] Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, Poznań, 60-780, Poland

[2] Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, UMR 7274, Université de Lorraine CNRS, 1 Rue Grandville, 54001 Nancy Cedex, France

*corresponding author: mgackowski4@gmail.com

Quantum dots (QDs) are semiconductor crystals usually with sizes between 1 and 10 nanometers. Their small diameter ensures extraordinary optical properties. Since the dimensions of a QD are smaller than its Bohr radius, the quantum confinement effect occurs. It results in size-dependent photoluminescence emission. Moreover, their UV-visible absorption spectra is broad, wherein photoluminescence emission spectra is narrow and tunable. Furthermore, a marked Stokes shift is usually observed.

All of that features make QDs perfect candidates to be potentially used in pharmacy and medicine (e.g., for diagnostic imaging, tissue targeting, or drug delivery) [1].

This work aimed to evaluate the critical synthesis parameters influencing core/shell $CuInS_2$/ZnS QDs optical properties and to synthesize nanocrystals with maximum photoluminescence emission at various wavelengths. The best-obtained samples were characterized with UV-visible absorption spectroscopy, photoluminescence emission spectroscopy, Fourier-transform infrared spectroscopy, thermogravimetric analysis, sizeselective precipitation test, photostability test, transmission electron microscopy, and X-ray diffraction analysis.

The evaluation of the critical synthesis parameters showed that a redshift of the photoluminescence emission could be triggered by extending the time of CuInS2 core synthesis and by lowering the Cu to In molar ratio. Moreover, the amount and structure of the capping ligand(s) played a crucial role in the photoluminescence quantum yield (PLQY). The PLQY of bare cores was low (~10%), so a ZnS shell was introduced, causing a significant increase in the PLQY with a simultaneous blueshift in photoluminescence emission. The final PLQY and photoluminescence emission spectra were also influenced by the Cu to Zn molar ratio, time, and temperature of the overcoating process.

Subsequently, green-, yellow-, and orange-emitting QDs with maximum photoluminescence emission wavelength at 527, 540, and 595 nm and PLQYs of 66,81, 50,72%, and 49,70%, respectively, were synthesized and characterized.

The obtained results can be the basis for the design of QDs intended for biomedical use.

Keywords: quantum dots, photoluminescence, $CuInS_2$/ZnS

Acknowledgments: *This research was undertaken in Nancy, in the framework of the Erasmus+ Exchange Programme between Poznań University of Medical Sciences (Poland) and the University of Lorraine (France)*

References

1 Matea CT, et al. (2017). Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. Int J Nanomedicine. 12, 5421–31.

Rola transfekcji miRNA w modulacji senescencji komórkowej

Aleksandra Gostyńska[1]*, Maciej Stawny[1], Błażej Rubiś[2], Sarah Noureddine[3], Sarah Ashiqueali[3], Michał Masternak[3,4]

[1] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[2] *Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska*

[3] *Burnett School of Biomedical Sciences, College of Medicine, University of Central Florida, Orlando, FL, 32827, USA*

[4] *Katedra i Klinika Chirurgii Głowy, Szyi i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: agostynska@ump.edu.pl

Uważa się, że senescencja śródbłonka odgrywa kluczową rolę w patogenezie miażdżycowej choroby układu krążenia. Sugeruje się również, że proces ten jest regulowany przez szlaki molekularne kontrolowane przez niekodujące mikroRNA (miRNA). Cząsteczki te biorą udział w posttranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów i występują w wielu typach komórek i płynach pozakomórkowych, w tym we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Wiadomo również, że pośredniczą one w sygnalizacji wewnątrz jak i międzykomórkowej. Jak wykazano, niektóre specyficzne miRNA, takie jak miR30e, miR195a, miR181b, miR100, miR-146a-5p i miR449a mogą modulować senescencję komórek.

Celem pracy było zbadanie, jak wybrane miRNA modulują senescencję, apoptozę i insulinooporność w komórkach śródbłonka. Ludzkie komórki śródbłonka żyły pępowinowej (HUVEC) były transfekowane kombinacją miR30e, miR195a, miR181b, miR100 oraz miR146 albo miR449a. Przeprowadzono seryjne pasażowanie komórek, po którym nastąpiło barwienie β-galaktozydazą, markerem senescencji, w celu oceny potencjalnego działania antysenescencyjnego poszczególnych miRNA. Przygotowano biblioteki do sekwencjonowania mRNA. W celu weryfikacji skuteczności transfekcji i ekspresji genów docelowych na poziomie mRNA zastosowano ilościową analizę PCR w czasie rzeczywistym (RT-qPCR).

Uzyskane wyniki wykazały zmienioną ekspresję p53, Il-1a, Bcl2, mTOR i Il-6 w komórkach transfekowanych kombinacją miRNA oraz w komórkach transfekowanych miR-449a, co sugeruje, że te miRNA odgrywaja ważną rolę w modulacji ścieżek związanych ze starzniem w komórkach śródbłonka. Nasze wyniki potwierdzają funkcjonalne znaczenie miRNA.

Słowa kluczowe: HUVEC; senescencja komórkowa; miRNA

Podziękowania: *Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny i Błażej Rubiś otrzymali finansowanie zapewnione przez program Unii Europejskiej Horyzont 2020 w zakresie badań i innowacji w ramach umowy grantowej Marie Skłodowska-Curie nr 778051 oraz funduszu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego RP na wsparcie projektów współfinansowanych ze środków międzynarodowych w latach 2018-2022 (umowa nr 3899/H2020/2018/2). Poglądy wyrażone w niniejszym streszczeniu są poglądami autorów i nie muszą odzwierciedlać stanowiska Unii Europejskiej lub odpowiedniej instytucji w tej sprawie.*

The role of miRNA transfection in the cellular senescence modulation

Aleksandra Gostyńska[1]*, Maciej Stawny[1], Błażej Rubiś[2], Sarah Noureddine[3], Sarah Ashiqueali[3], Michał Masternak[3,4]

[1] *Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka, 60-780 Poznan, Poland*

[2] *Department of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Poznan University of Medical Sciences, 3 Rokietnicka, 60-806 Poznan, Poland*

[3] *Burnett School of Biomedical Sciences, College of Medicine, University of Central Florida, Orlando, FL, 32827, USA*

[4] *Department of Head and Neck Surgery, Poznan University of Medical Sciences, 15 Garbary, 61-866 Poznan, Poland*

*corresponding author: agostynska@ump.edu.pl

Endothelial senescence is believed to play a key role in the pathogenesis of the atherosclerotic cardiovascular disease. It is suggested that this process is regulated by molecular pathways controlled by non-coding microRNAs (miRNAs). These molecules are involved in posttranscriptional gene expression regulation and are found in many cell types and extracellular fluids, including blood and cerebrospinal fluid. They are also known to mediate intercellular as well as cell-to-cell pleiotropic signaling. As demonstrated, some specific miRNAs such as miR30e, miR195a, miR181b, miR100, miR-146a-5p, and miR449a might modulate cellular senescence during aging.

This study aimed to investigate how selected miRNAs modulated senescence, apoptosis, and insulin resistance in endothelial cells. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were transfected with a combination of miR30e, miR195a, miR181b, miR100, and either miR146 or miR449a. Serial passaging of cells was performed followed by a subsequent β-galactosidase senescence marker staining assay to evaluate the potential anti-senescence effects of particular miRNAs. The libraries for mRNA sequencing were prepared. Real-time quantitative PCR (RTqPCR) was applied to verify transfection efficacy and target gene expression at the mRNAs level. Our results demonstrated altered expression of p53, Il-1a, Bcl2, mTOR, and Il-6 in cells transfected with a combination of miRNAs and in miR-449a-transfected cells suggesting these miRNAs play an important role in modulating age-related pathways in endothelial cells. Collectively, our findings support the functional importance of miRNAs.

Keywords: HUVECs; cellular senescence; miRNA

Acknowledgements: *Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny, and Błażej Rubiś received funding provided by the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Sklodowska-Curie grant agreement No 778051 and the Ministry of Science and Higher Education of Poland fund for supporting internationally co-financed projects in 2018–2022 (agreement No 3899/H2020/2018/2). The views expressed in this abstract are those of the authors and do not necessarily reflect the European Union's or the respective institution's position on the subject.*

25

Kompatybilność tygecykliny z mieszaninami do żywienia pozajelitowego

Julia Guzińska[1]*, Marta Lewandowska[1], Katarzyna Dettlaff[2]

[1] Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków" przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

[2] Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

*autor korespondencyjny: juliaa29@wp.pl

Tygecyklina należy do grupy antybiotyków tetracyklinowych zwanych glicylocyklinami, stosowana jest w terapii trudnych infekcji bakteryjnych, w szczególności powikłanych zakażeń skóry, tkanek miękkich oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych, a także zapalenia płuc i szpiku. Żywienie pozajelitowe jest podawane pacjentom, którym nie można dostarczyć składników odżywczych drogą doustną lub dojelitową, lub gdy taka podaż jest niewystraczająca.

Celem badań było ustalenie zgodności między tygecykliną (Tigecycline Mylan) w infuzjach powstałych po rozpuszczeniu leku w 0.9% roztworze chlorku sodu oraz w 5% roztworze glukozy a wybranymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego: Omegaflex Special, Omegaflex Special bez elektrolitów, Lipoflex Special, Omegaflex Plus i Omegaflex Peri.

Każdą mieszaninę po aktywacji uzupełniano dobową dawką witamin i mikroelementów, aby ich skład odpowiadał rzeczywistym warunkom klinicznym. Zgodność lek-mieszanina badano w różnych proporcjach wynikających z minimalnych i maksymalnych dopuszczalnych szybkości podawania tych preparatów. Schemat analiz wykonano zgodnie z przyjętymi standardami. Tuż po połączeniu leku z mieszaniną wykonano pomiary pH, osmolalności, wielkości cząstek emulsji tłuszczowej oraz potencjału zeta, następnie przechowywano próbki w temperaturze 24°C chroniąc je od światła i po 4 godzinach powtórzono pomiary. Aby zaobserwować czy nie wytrąca się osad, który może być maskowany obecnością emulsji tłuszczowej wykonano także modele mieszanin beztłuszczowych, w których objętość tłuszczu została zastąpiona wodą do iniekcji. Te beztłuszczowe mieszaniny połączono z lekiem w odpowiednich proporcjach i mierzono stopień zmętnienia zaraz po połączeniu oraz po 4 godzinach przechowywania. Preparaty tygecykliny były zgodne z wszystkimi badanymi mieszaninami.

Słowa kluczowe: tigecyklina; mieszaniny do żywienia pozajelitowego; kompatybilność; łącznik Y; infuzja dożylna

Podziękowania: *Praca została sfinansowana z projektu SBN „Kompatybilność tigecykliny i kotrimoksazolu z mieszaninami do żywienia pozajelitowego"*

Compatibility of tigecycline with parenteral nutrition admixtures

Julia Guzińska[1]*, Marta Lewandowska[1], Katarzyna Dettlaff[2]

[1] Student Scientific Association „Analysis of Drugs and Cosmetics" at the Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Poland

[2] Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Poland

*corresponding author: juliaa29@wp.pl

Tigecycline belongs to the group of tetracycline antibiotics called glycylcyclines; it is used to treat difficult bacterial infections, particularlycomplicated skin, soft tissue infections, and complicated intra-abdominal infections, as well as pneumonia and myelitis. Parenteral nutrition is administered to patients who cannot be provided with nutrients by the oral or enteral route or when such a supply is insufficient.

The study aimed to establish the compatibility between tigecycline (Tigecycline Mylan) in infusions made after dissolving the drug in 0.9% sodium chloride solution and 5% glucose solution and selected parenteral nutrition admixtures: Omegaflex Special, Omegaflex Special without electrolytes, Lipoflex Special, Omegaflex Plus and OmegaflexPeri. After activation, each admixture was supplemented with a daily dose of vitamins and microelementsso that their composition corresponded to actual clinical conditions. Drug-admixture compatibility was tested in various proportions resulting from these formulations' minimum and maximum allowable administration rates. The analysis diagram wasmade in accordance with the adopted standards. Just after combining the drug with the admixture, measurements of pH, osmolality, particle size of the lipid emulsion, and zeta potential were taken, then the samples were stored at 24°C, protected from light, and the measurements were repeated after 4 hours. In order to observe whether or not a precipitate formed, which may be masked by the presence of a lipid emulsion, models of lipid-free admixtures were also made, in which the volume of fat was replaced with water for injection. These lipid-free admixtures were mixed with the drug in the appropriate proportions; turbidity degree was measured immediately after mixing and after 4 hours of storage. The tigecycline formulations were compatible with all admixtures tested.

Keywords: tigecycline; parenteral nutrition admixtures; compatibility; Y-site; intravenous infusion

Acknowledgements: *The work was financed by the SBN project „Compatibility of tigecycline and cotrimoxazole with parenteral nutrition admixtures"*

Pochodne 1,3,5-triazyny w poszukiwaniu ligandów receptora 5-HT$_6$ jako potencjalnych leków chorób OUN

Wawrzyniec Haberek[1]*, Sylwia Sudoł-Tałaj[1], Kinga Czarnota-Łydka[1], Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Rafał Kurczab[2], Grzegorz Satała[2], Ewa Żesławska[3], Wojciech Nitek[4], Jadwiga Handzlik[1]

[1] *Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

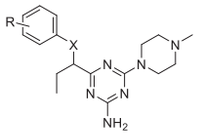
[2] *Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Zakład Chemii Leków, Smętna 12, 31-343, Kraków, Polska*

[3] *Instytut Biologii, Uniwersytet Pedagogiczny, Podchorążych 2, 30-084 Kraków, Polska*

[4] *Zakład Krystalochemii i Krystalofizyki, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Gronostajowa 2, Kraków, Polska*

*autor korespondencyjny: wawrzyniec.haberek@student.uj.edu.pl

Pochodne 1,3,5-triazyny stanowią niedawno zidentyfikowanąrodzinę chemicznąligandów receptora serotoninowego 5-HT$_6$ (5-HT6$_R$) – obiecującą w poszukiwaniu innowacyjnych terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przedmiotem niniejszychbadań jest seria 10 pochodnych 1,3,5-triazyny o zróżnicowanym podstawieniu w pierścieniu benzenu,z rozgałęzieniem etylowym, odpowiednio, w linkerze eterowym bądź tioeterowym (Ryc. 1).



X = O, S
R = H, 2,5-diCl, 3,4-diCl, 3,5-diCl, 2,3-diCl

Ryc. 1. Struktury badanych związków

Nowe związki otrzymanona drodze dwuetapowej syntezy z użyciem reakcji alkilowania i cyklicznej kondensacji. Powinowactwo do receptorów 5-HT$_6$ i konkurencyjnychreceptorów GPCR wyznaczono w teście wiązania radioliganda. Dodatkowo przeprowadzono badania krystalograficzne i dokowanie molekularne w celu określeniageometrii i sposobu wiązania badanych związków chemicznych z 5-HT$_6$R. Większośćpochodnychwykazała silne powinowactwo i selektywność do 5-HT$_6$R (K_i< 100 nM). Wyniki wskazują na preferencję eteru – w porównaniu do tioeteru, w linkerze, która jest jednak uzależniona od typu podstawienia przy pierścieniu aromatycznym.

Słowa kluczowe: receptor5-HT$_6$; synteza organiczna; chemia medyczna; 1,3,5-triazyna

Podziękowania: *Badania częściowo finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (grant UMO2018/31/B/NZ7/02160). Część syntez została przeprowadzona w ramach Studenckiego Koła Naukowego Chemii Medycznej UJCM.*

Thioether vs. ether 1,3,5-triazine derivatives in search for 5-HT$_6$R ligands as potential drugs against CNS diseases

Wawrzyniec Haberek[1]*, Sylwia Sudoł-Tałaj[1], Kinga Czarnota-Łydka[1], Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Rafał Kurczab[2], Grzegorz Satała[2], Ewa Żesławska[3], Wojciech Nitek[4], Jadwiga Handzlik[1]

[1] *Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland*

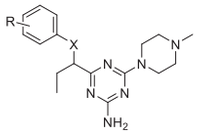
[2] *Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Department of Medicinal Chemistry Smętna 12, 31-343, Cracow, Poland*

[3] *Institute of Biology, Pedagogical University of Krakow, Podchorążych 2, 30-084 Kraków, Poland*

[4] *Department of Crystallochemistry and Crystallophysics, Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, Gronostajowa 2, Kraków, Poland*

*corresponding author: wawrzyniec.haberek@student.uj.edu.pl

Recently, 1,3,5-triazine derivatives were discovered as original new chemical group of antagonists for the serotonin receptor 5-HT$_6$ (5-HT$_6$R), promising in search for new drugs of CNS diseases. In this study, a new series of 10 triazine derivatives (Fig.1) with both, ether or thioether linkers, branched with the ethyl chain, and dichloro(un)substituted at the aryl ring, were synthesized and tested.



X = O, S
R = H, 2,5-diCl, 3,4-diCl, 3,5-diCl, 2,3-diCl

Fig. 1. Structures of investigated compounds

The compounds were obtained within 2-step synthesis, including alkylation and cyclic condensation. The affinities for 5-HT$_6$R and off-targets: serotonin 5-HT$_{2A}$, 5-HT$_7$ and dopamine D2 receptors, were tested in the radioligand binding assays. Additionally, crystallographic and docking studies were performed to determinemolecular geometry and binding mode of the compounds in 5-HT$_6$R binding pocket. Seven out of ten tested compounds showed potent affinity towards 5-HT$_6$R (K_i< 100 nM) and satisfactory selectivity over the off-targets. The results also showed that generally ether linkers arepreferable than thioether ones, however it may vary depending on substituents at the aryl ring.

Keywords: 5-HT6 receptor;organic synthesis;medicinal chemistry; 1,3,5-triazine

Acknowledgements: *Partly supported by the National Science Centre (grant UMO-2018/31/B/NZ7/02160). Part of syntheses performed within the Student Medicinal Chemistry Scientific Group JU MC (StudenckieKołoChemiiMedycznej, UJCM).*

27

Ocena przeciwnowotworowej aktywności nowej sulfonamidowej pochodnej 1,2,4-triazyny wobec komórek raka jelita grubego

Justyna Magdalena Hermanowicz[1]*,
Arkadiusz Surażynski[2], Hubert Klepacki[1], Dariusz Pawlak[1]

[1] *Zakład Farmakodynamiki,*

[2] *Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Kilińskiego1, Białystok, Polska*

*autor korespondencyjny: justyna.hermanowicz@umb.edu.pl

Stałe tempo wzrostu zachorowalności na raka jelita grubego wskazuje na konieczność zintensyfikowania badań i zmusza nas do poszukiwania nowszych metod wczesnego wykrywania i doskonalszego leczenia pacjentów cierpiących na ten typ nowotworu. Stosowana obecnie terapia jest zdecydowanie niezadowalająca. MM-129 oceniano pod kątem aktywności przeciwnowotworowej w badaniu *in vivo* z wykorzystaniem mysich ksenograftów. Celem badania była ocena właściwości farmakodynamicznych nowej 1,2,4-triazyny poprzez ocenę jej wpływu na wewnątrzkomórkowe cząsteczki promujące nowotworzenie. Wyniki wykazały, iż MM-129 wykazuje aktywność przeciwnowotworową w mysich modelu raka jelita grubego. Posiada on zdolność hamowania zaangażowanych w nowotworzenie i cykl komórkowy kinaz Akt, mTOR czy CDK2. Skojarzone podawanie MM-129 i 5-fluorouracylu (5-FU) dodatkowo wzmacniało obserwowane efekty, co przejawiało się wzrostem populacji komórek w fazie G0/G1. Istnieje realna szansa, że uzyskane wyniki pomogą w opracowaniu nowej, skutecznej terapii, która może być atrakcyjną alternatywą dla już istniejących metod leczenia raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: pochodna1,2,4 – triazyny; PD-L1 – białko programowanej śmierci-1; ksenograft; rak jelita grubego

Podziękowania: *Badania zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki nr 2018/31/B/NZ7/00875.*

Evaluation of the anticancer activities of novel 1,2,4-triazine sulfonamide derivative in colon cancer

Justyna Magdalena Hermanowicz[1]*,
Arkadiusz Surażynski[2], Hubert Klepacki[1], Dariusz Pawlak[1]

[1] *Department of Pharmacodynamics,*

[2] *Department of Medicinal Chemistry, Medical University of Bialystok, Kilinskiego 1, Bialystok, Poland*

*corresponding author: justyna.hermanowicz@umb.edu.pl

The continuing growth rate of colorectal carcinoma incidence indicates a necessity for intensified research and forces us to seek newer methods for early detection and more ideal treatment of patients suffering from this type of cancer. The currently used therapy is undeniably unsatisfactory. MM-129 was evaluated for antitumor activity through an *in vivo* study on mouse xenografts. The goal of the study was to evaluate the pharmacodynamics features of a new 1,2,4-triazine by measuring levels of intracellular/extracellular molecules promoting tumorigenesis. The results showed that MM-129 possesses antitumor activity in xenograft mouse models of colon cancer and it exerted the ability to inhibit intracellular molecules promoting tumorigenesis and inducing cell cycle arrest, like Akt, mTOR, and CDK2. Combined administration of MM-129 and 5-fluorouracil (5-FU) additionally amplified these effects, which were manifest as an increase population of cells in the G0/G1 phase. There is a real chance that the obtained results will help in the development of a new, effective therapy, which could be an attractive alternative to the already existing methods of colon cancer treatment.

Keywords: 1,2,4- triazine derivative; PD-L1-programmed death ligand; xenograft; colon cancer

Acknowledgements: *This research was funded by National Science Center, Poland grant number 2018/31/B/NZ7/00875.*

28

Zalety mikrorozmnażania w celu produkcji rzadkich i chronionych roślin jako źródła biomasy do badań fitochemicznych i biologicznych

Anastasia A. Hermosaningtyas*, Barbara Thiem, Anna Budzianowska, Małgorzata Kikowska

Pracownia Biologii Farmaceutycznej i Biotechnologii, Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Rokietnicka 3, 60-801, Poznan, Poland

*autor korespondencyjny: anastasia.hermosaningtyas@student.ump.edu.pl

Rośliny wytwarzają wiele cennych związków stosowanych m.in. jako leki, składniki kosmetyczne, nutraceutyki i suplementy diety. Roślinne kultury *in vitro* stanowią alternatywne źródło nowych surowców. Metody biotechnologiczne służące zwiększeniu ilości i jakości biomasy roślinnej oraz produkcji związków roślinnych są niezwykle obiecujące. Technika mikrorozmnażania polega na klonalnym mnożeniu roślin o identycznych cechach genetycznych w kontrolowanych warunkach *in vitro*. Ponadto, mikropropagacja zwiększa współczynnik namnażania elitarnych roślin z niewielkiego fragmentu (pobudzanie do rozwoju istniejących merystemów) w stosunkowo krótkim czasie i na niewielkiej przestrzeni laboratoryjnej. Pozwala na ograniczenie eksploatacji dzikich i/lub trudnych do rozmnażania gatunków roślin. Zapewnia ciągłość produkcji wysokiej jakości jednorodnych mikrosadzonek przez cały rok niezależnie od czynników środowiskowych [1,2].

W Pracowani Biologii Farmaceutycznej i Biotechnologii UMP (Poznań, Polska) opracowano wydajne systemy mikrorozmnażania interesujących gatunków (potencjalnie) leczniczych (np. Eryngium spp., Inula sp., Linnaea sp., Lychnis sp., Oenothera sp., Plantago spp., Rubus sp., Solidago sp.). Rozwój tych mikrosadzonek w regulowanym środowisku *in vitro* zaowocował otrzymaniem materiału wysokiej jakości, dla którego przeprowadzano kompleksową ocenę morfologiczną, fizjologiczną, cytogenetyczną, biochemiczną i fitochemiczną. Otrzymaną w wyniki mikrorozmnażania biomasę (kultury pędowe i korzeniowe) wykorzystano do badań fitochemicznych (jakościowych i ilościowych) i biologicznych (np. właściwości antyoksydacyjnych, przeciwdrobnoustrojowych i przeciwamebowych, cytotoksycznych, antyproliferacyjnych). W wyniku klonalnego mnożenia *in vitro* otrzymano

dużą liczbę wyrównanych roślin, które w uprawie na poletku doświadczalnym silnie rozkrzewiały się, produkowały większą biomasę kwitnącego ziela (np. Solidago, Lychnis) i większą liczbę nasion (np. Oenothera), które są cennymi surowcami leczniczymi.

Słowa kluczowe: mikropropagacja; biotechnologia roślin leczniczych; kultury *in vitro*

Podziękowania: *Anastasia Aliesa Hermosaningtyas uczestniczy w Programie Umiędzynarodowienia Szkół Doktorskich STER Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej NAWA nr PPI/STE/2020/1/0014/DEC/02.*

Piśmiennictwo

1. Thiem, B., Kikowska, M. (2008). Zapewnienie jakości roślin leczniczych rozmanażanych w kulturach *in vitro*. Herba Polonica. 54(4), 168-178.
2. Oseni, O.M., Pande, V., Nailwal, T.K. (2018). A review on plant tissue culture, a technique for propagation and conservation of endangered plant species. International Journal of Current Microbiology and Applied Species. 7(7), 3778-3786.

Micropropagation advantages to produce the rare and protected plants as biomass source for phytochemical and biological research

Anastasia A. Hermosaningtyas*, Barbara Thiem, Anna Budzianowska, Małgorzata Kikowska

Laboratory of Pharmaceutical Biology and Biotechnology, Department and Division of Practical Cosmetology and Skin Disease Prophylaxis, Poznan University of Medical Sciences Rokietnicka 3, 60-801, Poznan, Poland

*corresponding author: anastasia.hermosaningtyas@student.ump.edu.pl

The plants produce many phytochemicals, which are valuable for various applications, including drugs, cosmetic ingredients, nutraceuticals, and dietary supplements. Plant *in vitro* cultures is an alternative source of new raw materials. Biotechnology-based alternatives to increase the quantity and quality of plant biomass and production of its phytochemicals hold tremendous promise. The micropropagation technique is based on the clonal multiplication of plants with identical genetic characteristics in controlled *in vitro* conditions. Moreover, micropropagation increases the multiplication factor of elite plants from a small fragment (stimulating the development of existing meristems) in a relatively short time and in a small laboratory space. It allows limiting the exploitation of wild and/or difficult-to-reproduce plant species. It ensures the continuity of production of high-quality homogeneous microplants throughout the year, regardless of environmental factors [1,2].

In the laboratory of Pharmaceutical Biology and Biotechnology PUMS (Poznan, Poland) the efficient micropropagation systems for variety species (e.g. Eryngium spp., Inula sp., Linnaea sp., Lychnis sp., Oenothera sp., Plantago spp., Rubus sp., Solidago sp.) were established. The development of these microplants in a regulated *in vitro* environment resulted in obtaining high-quality material, for which a comprehensive morphological, physiological, cytogenetic, biochemical and phytochemical assessment was carried out to ensure the quality. The biomass obtained as a result of micropropagation (shoot and root cultures) was used for phytochemical (qualitative and quantitative) and biological studies (e.g. antioxidant, antimicrobial and anti-amoebic, cytotoxic and antiproliferative properties). As a result of *in vitro* clonal multiplication, a large number of homogenous plants was obtained, which, when cultivated in the experimental plot, grew strongly, produced a greater biomass of flowering herbs (e.g. Solidago, Lychnis) and a more significant number of seeds (e.g. Oenothera), which are valuable medicinal raw materials.

Keywords: micropropagation; plant biotechnology; *in vitro* cultures

Acknowledgements: *Anastasia Aliesa Hermosaningtyas participates in the Poznan University of Medical Science STER Internationalization of Doctoral Schools Programs of the NAWA Polish National Agency for Academic Exchange No. PPI/STE/2020/1/0014/DEC/02.*

References

1. Thiem, B., Kikowska, M. (2008). The assurance of medicinal plants quality propagated in *in vitro* cultures. Herba Polonica. 54(4), 168-178.
2. Oseni, O.M., Pande, V., Nailwal, T.K. (2018). A review on plant tissue culture, a technique for propagation and conservation of endangered plant species. International Journal of Current Microbiology and Applied Species. 7(7), 3778-378

29

Właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne olejku i ekstraktu z suszonego ziela *Minthostachys setosa*

Ewelina Honkisz-Orzechowska[1]*, Maria Bylica[2], Iwona Kamińska[2], Jadwiga Handzlik[1]

[1] Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

[2] Katedra Botaniki, Fizjologii i Ochrony Roślin, Wydział Biotechnologii i Ogrodnictwa, Uniwersytet Rolniczy, al. 29 Listopada 54, 31-425 Kraków, Polska

*autor korespondencyjny: ewelina.honkisz@uj.edu.pl

Minthostachys setosa jest rośliną, pochodzącą z Ameryki Południowej, należącą do rodziny *Lamiaceae*. Ze względu na swoje właściwości antybakteryjne, społeczność andyjska wykorzystuje tą roślinę jako środek konserwujący żywność (1) lub preparaty kosmetyczne (2). W medycynie ludowej peruwiańscy Indianie stosują ją w leczeniu infekcji wirusowych i bakteryjnych, ze względu na przypisywane jej właściwości aseptyczne, przeciwbólowe i przeciwzapalne. Pomimo szerokiego zastosowania tego surowca, niewiele jest prac potwierdzających wspomniane właściwości, jak i samo bezpieczeństwo stosowania. W niniejszej pracy przedstawiono procedurę otrzymania olejku eterycznego i ekstraktu etanolowego z suszonego ziela *Minthostachys setosa*. W testach bezkomórkowych oznaczono ich aktywność antyoksydacyjną za pomocą metody DPPH i ABTS. Oceniono właściwości cytotoksyczne *in vitro* w ludzkich komórkach neuroblastomy SH-SY5Y oraz mysich komórkach mikrogleju BV-2 za pomocą testu MTS. Zbadano również właściwości przeciwzapalne w modelu neurozapalenia indukowanym lipopolisacharydem (LPS) *in vitro* w komórkach BV-2 metodą Griessa.

Do badań suszone ziele *Minthostachys setosa* destylowano parą wodną w celu przygotowania olejku eterycznego lub

ekstrahowano 96% etanolem przy użyciu ultradźwięków w celu przygotowania ekstraktu.

Wykazano, że najsilniejszymi właściwościami przeciwutleniającymi charakteryzował się ekstrakt w stężeniu 20 mg suchej formy ekstraktu/ml 96% etanolu, który zredukował początkowe stężenie wolnego rodnika DPPH i ABTS odpowiednio o 88,42% i 97,82% po 5 min inkubacji. W testach komórkowych *in vitro* ekstrakt etanolowy w zakresie stężeń 10-500 µg/ml obniżał żywotność komórek średnio o 20%, natomiast olejek wykazał istotną aktywność cytotoksyczną tylko w najwyższych stężeniach, tj. 435 i 870 µg/ml. Właściwości przeciwzapalne wykazał ekstrakt w stężeniu 125 µg/ml, gdyż hamował poziom tlenku azotu (marker stanu zapalnego) w komórkach BV-2 o 35% w stosunku do poziomu indukowanego LPS.

Słowa kluczowe: Minthostachys setosa; właściwości przeciwutleniające, neuroblastoma; mikroglej, cytotoksyczność; właściwości przeciwzapalne

Podziękowania: Finansowanie badań: N42/DBS/000197

Piśmiennictwo

1. HOLGUÍN, J.M. Cultivo ecológico de plantas medicinales y aromáticas: ampliando las perspectivas económicas en los Andes. LEISA Revista de Agroecología, v. 21, n. 2, p. 33-36, 2005.
2. PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; PINTO, A.F. Ensaios toxicológicos de inocuidade. In: Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 697-772.

Essential Oil and Ethanol Extract of Minthostachys setosa: *in vitro* cytotoxic and anti-inflammatory properties

Ewelina Honkisz-Orzechowska[1]*, Maria Bylica[2], Iwona Kamińska[2], Jadwiga Handzlik[1]

[1] Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, PL 30-688 Cracow, Poland

[2] Department of Botany, Physiology and Plant Protection, Faculty of Biotechnology and Horticulture, University of Agriculture, 29 Listopada Ave. 54, 31-425 Kraków, Poland

*corresponding author: ewelina.honkisz@uj.edu.pl

Minthostachys setosa is a plant native to South America, belonging to the *Lamiaceae* family. Due to its antibacterial properties, the Andean community uses this plant as a food preservative (1) or a cosmetic preparation (2). In folk medicine, Peruvian Indians use it to treat viral and bacterial infections, due to its aseptic, analgesic, and anti-inflammatory properties. Nevertheless, there are few works confirming the aforementioned properties as well as the safety.

The present study presents a procedure for obtaining essential oil and ethanol extract from the dried herb *Minthostachys setosa*. The antioxidant activity was determined in cell-free assays using the DPPH and ABTS methods. *In vitro* cytotoxic properties were evaluated in human SH-SY5Y neuroblastoma cells and mouse BV-2 microglia cells using the MTS assay. Anti-inflammatory properties were also investigated in an *in vitro* lipopolysaccharide (LPS)induced neuroinflammation model in BV-2 cells.

For the study, the essential oil was prepared by steam distillation of the dried *Minthostachys setosa* herb. To prepare the extract, the dried herb was ground and then extracted with 96% ethanol using ultrasounds, filtered, and concentrated using a vacuum evaporator to obtain the dry form of the extract. Extract at a concentration of 20 mg dried herb/ml of 96% ethanol was shown to have the strongest antioxidant properties, reducing the initial concentrations of free radicals DPPH and ABTS by 88.42% and 97.82%, respectively, after 5 min of incubation. In *in vitro* cell assays, ethanol extract in the concentration range of 10–500 µg/ml reduced cell viability by an average of 20%, while oil showed significant cytotoxic activity only at the highest concentrations, that is, 435 and 870 µg/ml. The extract demonstrated antiinflammatory properties at 125 µg/ml, as it inhibited nitric oxide levels (a marker of inflammation) in BV-2 cells by 35% compared to levels induced by LPS.

Keywords: Minthostachys setosa; antioxidant properties, neuroblastoma; microglia, cytotoxicity; anti-inflammatory properties

Acknowledgements: *N42/DBS/000197*

References

1. HOLGUÍN, J.M. Cultivo ecológico de plantas medicinales y aromáticas: ampliando las perspectivas económicas en los Andes. LEISA Revista de Agroecología, v. 21, n. 2, p. 33-36, 2005.
2. PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; PINTO, A.F. Ensaios toxicológicos de inocuidade. In: Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 697-772.

30

Zależność pomiędzy metodą wykonania a stabilnością leków recepturowych zawierających maści eucerynowe

Marcin Janiaczyk[1,2]

[1] Katedra i Zakład Chemii farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 60-780 Poznań, ul. Grunwaldzka 6

[2] Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne, „Ziołolek" Sp. z o.o., Polska

Leki recepturowe zawierające maści eucerynowe (nazywane również euceryną) są często wykonywane w recepturze aptecznej. W farmakopei polskiej FP XII znajdują się dwa podłoża o nazwach maść eucerynowa I i II, które różnią się składem, wyglądem, liczbą wodną oraz zapachem. W podłożu I obecne są alkohole lanolinowe 6 cz. oraz alkohol cetostearylowy 0,5 cz. W podłożu II znajduje się cholesterol 2 cz oraz alkohol cetylowy 3 cz. Bazą obu maści jest wazelina w ilości 93,5 cz dla maści I lub 95 cz dla maści II. Zarówno alkohole lanolinowe jak i wazelina są surowcami zawierającymi różne związki chemiczne, w różnych proporcjach, w zależności od miejsca pochodzenia, co wpływa na finalną jakość maści eucerynowych.

W pierwszej części pracy wykonano maści eucerynowe typu I i II na wazelinach oraz alkoholach lanolinowych pochodzących od różnych producentów. Surowce te wytypowano, ponieważ cechują się największymi różnicami oraz składem związków chemicznych. Następnie porównano wygląd oraz podstawowe cechy maści. Otrzymano maści różniące się wizualnie oraz konsystencją.

W praktyce aptecznej lek recepturowy wykonywany jest na dwa sposoby: metodą tradycyjną w moździerzu lub za pomocą miksera recepturowego. W niektórych aptekach, w tym

szpitalnych gdzie potrzebne jest przygotowanie większej ilości leku recepturowego wykorzystywana jest również metoda „na gorąco". Poszczególne metody wytwarzania różnią się czasem przygotowania, kolejnością dodawania składników oraz ilością włożonej energii do układu.

W drugiej części pracy wykonano na bazie otrzymanych maści eucerynowych ten sam skład leku recepturowego różnymi metodami: w moździerzu, w unguatorze oraz „na gorąco". Celem była ocena wpływu metody wykonania leku recepturowego na jego stabilność. Otrzymano produkty różniące się stabilnością, przy czym największe różnice odnotowano na bazie maści eucerynowej I. Maść drugiego typu jest mniej wrażliwa na metodę wytwarzania. W przypadku maść eucerynowej I zaobserwowano również duży wpływ producenta alkoholi lanolinowych oraz wazeliny na stabilność leku recepturowego.

The relationship between the preparation method and stability of prescription drugs containing eucerin ointments

Marcin Janiaczyk[1,2]

[1] Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 60-780 Poznań, ul. Grunwaldzka 6

[2] Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne, „Ziołolek" Sp. z o.o., Polska

Prescription preparations prepared in pharmacies often contains eucerin ointments. In the Polish pharmacopoeia FP XII there are two bases with names eucerin ointment 1 and 2, which differ in composition, appearance, water-absorption capacity and smell. In the ointment base 1 are present lanolin alcohols and cetostearyl alcohol. In the ointment base 2 are cholesterol and cetyl alcohol. The base of both ointments is petroleum jelly. Both lanolin alcohols and petroleum jelly are raw materials containing various chemical compounds, in different proportions, depending on the place of origin, which affects the final quality of eucerin ointments.

In the first part, type 1 and 2 eucerin ointments were made on petroleum jelly and lanolin alcohols from different manufacturers. These raw materials were selected because they are characterized by the greatest differences and composition of chemical compounds. Then the appearance and basic features of the ointment were compared. Ointments were different visually and in consistency. In the pharmacy practice, the prescription drug is made in two ways: the traditional method in a mortar or using a recipe mixer. In some pharmacies also „hot" method is used.

In the second part, the same composition of a prescription drug was made on the basis of the received eucerin ointments by various methods: in a mortar, in a pharmaceutical mixer (unguator), and „hot". The aim was to assess the impact of the preparation method on the stability of a

prescription drug. Products that differ in stability were obtained, with the biggest differences on the basis of eucerin ointment 1. The second type of ointment is less sensitive to the production method. In Eucerin ointment 1 was observed a large influence of the manufacturer of lanolin alcohols and petroleum jelly on the stability of a prescription drug.

31

Synteza i aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 1,3,4-tiadiazolu posiadających podstawnik 3-metoksyfenylowy

Sara Janowska[1], Dmytro Khylyuk[1], Agnieszka Gornowicz[2], Michał Janowski[1], Anna Bielawska[2], Monika Wujec[1]*

[1] Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodzki 4a

[2] Zakład Biotechnologii , Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul.Kilińskiego 1

*autor korespondencyjny: monika.wujec@umlub.pl

Cele. Mimo znaczących postępów prac badawczych nad nowymi lekami o potencjale cytotoksycznym i cytostatycznym, opracowanie form farmakoterapii skutecznych w walce z chorobami nowotworowymi stanowi w dalszym ciągu jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie jest rak piersi. Większość obecnie znanych związków farmakoterapeutycznych stosowanych w tej chorobie posiada mechanizm działania ukierunkowany na receptory estrogenowe (ER). Leki te są nieskuteczne w przypadku raka piersi estrogenoniezależnego.

Poszukując leku, którego mechanizm działania byłby związany z innymi celami molekularnymi niż ER, zaprojektowaliśmy i zsyntezowaliśmy serię pochodnych 1,3,4-tiadiazolu zawierających w swojej strukturze ugrupowanie 3-metoksyfenylowe.

Materiały i Metody. Badana seria związków stanowi modyfikację cząsteczek, których aktywność przeciwnowotworowa była testowana w naszych wcześniejszych badaniach. W celu sprawdzenia jaki wpływ na potencjał cytotoksyczny 1,3,4-tiadiazoli ma położenie grupy 3-metoksyfenylowej, zsyntezowaliśmy związki posiadające to ugrupowanie w pozycji C2. Dzięki temu możliwe było porównanie ich aktywności ze związkami z serii posiadającej ugrupowanie 3-metoksyfenylowe w pozycji C5. Potencjał przeciwnowotworowy badanych związków został określony w warunkach *in vitro* wobec linii komórek raka piersi MCF-7 oraz MDA-MB-231. Przeprowadziliśmy również testy in silico oparte na dokowaniu molekularnym w celu wyjaśnienia mechanizmu działania testowanych pochodnych.

Wyniki. Badane związki wykazały znikomą aktywność przeciwnowotworową w testach *in vitro*. Związek SCT-4 posiadający grupę 4-metoksyfenylową w pozycji C5 wykazał najwyższy potencjał cytotoksyczny wobec linii MCF-7. Przy zastosowanym stężeniu 100 µM przeżywalność komórek wynosiła 73,56% ± 3. Najwyższą aktywność w stosunku do MDA-MB-231linii wykazał związek SCT-5 posiadający ugrupowanie 3-chlorofenylowe w pozycji C5. Pochodna SCT-5 w stężeniu 100 µM zmniejszyła przeżywalność analizowanych komórek raka piersi do 74,89% ± 2. Przeprowadzone testy dokingu molekularnego wskazują na mechanizm działania tych związków oparty na inhibicji kaspazy 8.

Wnioski. Wyniki testów biologicznych wskazują, że wszystkie nowozsyntezowane 1,3,4-tiadiazole odznaczają się niską aktywnością przeciwnowotworową zarówno wobec estrogenozależnej linii komórkowej raka piersi (MCF-7) jak i linii komórkowej niezależnej od estrogenu (MDA-MB-231). Porównując te wyniki z wynikami otrzymanymi we wcześniej-

szej pracy należy stwierdzić, że o potencjale cytotoksycznym 1,3,4-tiadiazoli decyduje podstawnik pochodzący od wyjściowego hydrazydu, a nie izotiocyjanianu wykorzystanego do syntezy.

Synthesis and anticancer activity of 1,3,4-thiadiazole derivatives with 3-methoxyphenyl substituent

Sara Janowska[1], Dmytro Khylyuk[1], Agnieszka Gornowicz[2], Michał Janowski[1], Anna Bielawska[2], Monika Wujec[1]*

[1] *Department of Organic Chemistry, Medical University, 4a Chodzki Str., Lublin*

[2] *Department of Biotechnology, Medical University, 1 Kilińskiego Str., Białystok*

*corresponding author: monika.wujec@umlub.pl

Objectives. Despite significant progress in research on new drugs with cytotoxic and cytostatic potential, the development of pharmacotherapy forms effective in the fight against neoplastic diseases continues to be one of the greatest challenges of modern medicine. Breast cancer is one of the most commonly diagnosed cancers in the world. Most of the currently known pharmacotherapeutic compounds used against this disease have an estrogen receptor (ER) targeting mechanism. These drugs are ineffective in estrogenindependent breast cancer. In order to find a drug whose mechanism of action would be related to molecular targets other than ER, we designed and synthesized a series of 1,3,4-thiadiazols containing a 3-methoxyphenyl moiety in their structure.

Materials and methods. The test series of compounds is a modification of molecules whose anticancer activity has been tested in our previous studies. In order to check what effect the position of the 3-methoxyphenyl group has on the cytotoxic potential of 1,3,4-thiadiazoles, we synthesized compounds having this moiety at the C2 position. As a result, it was possible to compare their activity with compounds from the series having a 3-methoxyphenyl moiety in the C5 position. The anticancer potential of the tested compounds was determined *in vitro* against the MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. We also conducted in silico molecular docking tests to explain the mechanism of action of the tested 1,3,4-thiadiazoles.

Results. The tested 1,3,4-thiadiazoles showed negligible anticancer activity in *in vitro* tests. SCT-4 having a 4methoxyphenyl group at the C5 position showed the highest cytotoxic potential against the MCF-7 lineage, with a cell survival of 73.56% ± 3 at a concentration of 100 µM. Compared to the MDA-MB231 line, the compound SCT-5 with a 3-chlorophenyl group in the C5 position showed the highest activity. SCT-5 reduced the survival of the analyzed breast cancer cells to 74.89% ± 2 at the concentration of 100 µM. The molecular docking tests performed indicate the mechanism of action of these compounds based on the inhibition of caspase 8.

Conclusions. The results of biological tests indicate that all newly synthesized 1,3,4-thiadiazoles have low anticancer activity against both the estrogen-dependent breast cancer cell line (MCF-7) and the estrogenindependent cell line (MDA-MB-231). Comparing these results with the results obtained in the previous work, it should be stated that the cytotoxic potential of 1,3,4-thiadiazoles is determined by the substituent derived from the starting hydrazide, and not the isothiocyanate used for the synthesis.

Keywords: 1,3,4-thiadiazole; anticancer activity; breast cancer

32

Aktywność sekrecyjna ludzkich jajnikowych komórek ziarnistych w pierwotnej hodowli trójwymiarowej pod wpływem liposomalnej formulacji 3,4,5,4′-tetrametoksystylbenu (DMU-212)

Małgorzata Józkowiak[1], Wiesława Kranc[2], Paulina Skupin-Mrugalska[3], Robert Z. Spaczyński[4], Leszek Pawelczyk[4], Hanna Piotrowska-Kempisty[1]*

[1] *Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

[2] *Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

[3] *Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

[4] *Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

*autor korespondencyjny: hpiotrow@ump.edu.pl

Komórki ziarniste (GCs) wraz z komórkami tekalnymi stanowią strukturalną część ściany pęcherzyków jajnikowych. Jedną z najważniejszych właściwości fizjologicznych komórek GCs jest ich udział w biosyntezie hormonów płciowych.

Zakłócenia tych ściśle regulowanych procesów mogą prowadzić do nieprawidłowej sekrecji hormonów, a w konsekwencji do najczęstszego zaburzenia związanego z hiperandrogenizmem i zatrzymaniem rozwoju pęcherzyków jajnikowych – zespołu policystycznych jajników (PCOS). 3,4,5,4′-tetrametoksystylben (DMU-212) jest metylową pochodną naturalnie występującego polifenolu – resweratrolu, charakteryzującą się szerokim spektrum aktywności biologicznej. DMU-212 wykazuje silne właściwości cytotoksyczne ograniczone głównie do komórek nowotworowych.

Celem pracy była ocena wpływu liposomalnej formulacji metylowego analogu resweratrolu – lipDMU-212 na sekrecję estradiolu i progesteronu przez ludzkie jajnikowe komórki ziarniste w pierwotnej trójwymiarowej hodowli komórkowej (3D).

GCs izolowano z płynu pęcherzykowego uzyskanego, przez przezpochwową aspirację pod kontrolą USG, od kobiet poddawanych procedurze IVF-ICSI. W celu oceny aktywności biologicznej lipDMU-212 w hodowli sferoidów GCs, przeprowadzono test przeżywalności komórek. Na podstawie otrzymanych wyników wybrano trzy, niecytotoksyczne w stosunku do GCs, stężenia lipDMU-212 do analizy jego wpływu na sekrecję hormonów steroidowych.

Badania przeżywalności komórek nie wykazały cytotoksyczności lipDMU-212 w zakresie stężeń 0,0-10,0 µM w hodowlach sferoidów GCs po 72 godzinach ekspozycji. W niższych stężeniach lipDMU-212 zaobserwowano statystycznie istotny wzrost proliferacji GCs. Wykazano, że lipDMU-212 znacząco zwiększał wydzielanie estradiolu i progesteronu w sposób zależny od dawki, w porównaniu z kontrolą.

Zaobserwowano również wzrost poziomu estradiolu i progesteronu pod wpływem lipDMU212 w hodowlach sferoidów GCs stymulowanych FSH.

Uzyskane wyniki dostarczyły informacji na temat nowych, dotychczas nieopisanych, właściwości badanego związku w zakresie regulacji aktywności sekrecyjnej GCs. Mogą mieć one istotne znaczenie w poszukiwaniu nowych leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z hiperandrogenizmem, tj. PCOS.

Słowa kluczowe: 3,4,5,4′-tetrametoksystylben (DMU-212), komórki ziarniste, PCOS, profil sekrecyjny

Podziękowanie: *Projekt jest finansowany przez Narodowe Centrum Nauki (nr 2020/37/N/NZ7/03465).*

Steroidogenic activity of liposomal formulation of 3,4,5,4′tetramethoxystilbene (DMU-212) in a primary three-dimensional *in vitro* model of human luteinized granulosa cells

Małgorzata Józkowiak[1], Wiesława Kranc[2], Paulina Skupin-Mrugalska[3], Robert Z. Spaczyński[4], Leszek Pawelczyk[4], Hanna Piotrowska-Kempisty[1]*

[1] *Department of Toxicology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland*

[2] *Department of Anatomy, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland*

[3] *Department of Inorganic & Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland*

[4] *Division of Infertility and Reproductive Endocrinology, Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecological Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland*

*corresponding author: hpiotrow@ump.edu.pl

Granulosa cells (GCs), the critical somatic part of the ovary, are known to cooperate with theca cells in the biosynthesis of ovarian hormones and to maintain ovarian functions. Any disruptions in these tightly regulated complex processes may lead to abnormal patterns of steroid production and consequently to the most common disorder associated with hyperandrogenism and arrested follicular development – polycystic ovary syndrome (PCOS). 3,4,5,4′-tetramethoxystilbene (DMU-212) is a methylated derivative of well-described resveratrol, a naturally occurring polyphenol with a wide spectrum of biological activities. DMU-212 is known for its anti-cancer properties. Furthermore, the cytotoxic activity of DMU212 seems to be limited only to cancer cells since in the non-cancerous ones it is negligible.

The study aimed to evaluate how the liposomal formulation of methylated resveratrol analogue – lipDMU-212 affects estradiol and progesterone secretion of human ovarian GCs in primary three-dimensional cell culture model (3D).

GCs were isolated from the follicular fluid obtained by transvaginal ultrasound-guided aspiration from women undergoing the IVF-ICSI procedure. A cell viability assay was performed to evaluate the non-cytotoxic activity of lipDMU-212 on GCs. Based on the results, we selected several concentrations to analyze the effect of lipDMU-212 on steroid hormone secretion in GCs spheroids.

Cell viability studies showed no cytotoxicity of lipDMU-212 in the concentration range of 0.010.0 μM on GCs spheroids after 72 h of treatment. Interestingly, a statistically significant increase in GCs proliferation was observed after incubation with lipDMU-212 at lower concentrations. lipDMU-212 significantly enhanced hormone secretion in a dose-dependent manner, as compared to the controls for all doses tested for estradiol and progesterone assays. An increase in estradiol and progesterone levels in FSH-stimulated spheroid cultures was shown after treatment with lipDMU-212.

It is of great importance to understand the mechanisms driving steroidogenic activity of lipDMU-212 since its administration might be of clinical relevance in treatments of conditions related to hyperandrogenism.

Keywords: 3,4,5,4′-tetramethoxystilbene (DMU-212), granulosa cells, PCOS, hormone secretion

Acknowledgements: *The project is funded by the Polish National Science Centre (No. 2020/37/N/NZ7/03465).*

33

Sporządzanie i ocena stabilności hydrożeli z kwercetyną do stosowania w chorobach skóry

Joanna Kałuża, Beata Szulc-Musioł*, Barbara Dolińska

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland

*autor korespondencyjny: bszulc@sum.edu.pl

Wstęp. Ogólnoustrojowe podawanie środków terapeutycznych jest najczęstszym sposobem leczenia większości stanów patologicznych. Może on jednak wiązać się z efektami ubocznymi oraz szybkim klirensem nerkowym i wątrobowym. Podawanie miejscowe pozwala na dostarczenie efektywniejszych w działaniu dawek, przy jednoczesnym zwiększeniu stabilności substancji leczniczej, minimalizując wyżej wymienione efekty uboczne.

Hydrożele to struktury odznaczające się dużą stabilnością, zdolnością wchłaniania i zatrzymywania znacznej ilości wody oraz biokompatybilnością. W pracy, w oparciu o podłoża hydrożelowe, sporządzono preparaty zawierające jako substancję modelową kwercetynę. Ten naturalny polifenol posiada duży potencjał wspomagający leczenie i profilaktykę schorzeń dermatologicznych, głównie o podłożu zapalnym. Ponadto wykazuje aktywność przeciwutleniającą i przeciwbakteryjną.

Metody. W pracy sporządzono sześć preparatów zawierających kwercetynę w stężeniu 0,5%. Jako substancje żelujące wykorzystano chitozan oraz pochodne celulozy – metylocelulozę i hydroksyetylocelulozy. Oceniono wybrane parametry fizykochemiczne i reologiczne preparatów. Lepkość oznaczono w temperaturze 32°C przy użyciu reometru rotacyjnego RM 200 Touch (Lamy Rheology Instruments, Francja). Test stabilności wykonano po 4 tygodniach przechowywania preparatów w temperaturze 2-8°C.

Wyniki. Sporządzone formulacje charakteryzowały się konsystencją zapewniającą wygodną aplikację na skórę i posiadały pH zgodne z ogólnie przyjętymi normami dla preparatów dermatologicznych. Obserwowano, że wraz ze wzrostem ilości środka żelującego, istotnie statystycznie zmniejszają się lepkość i rozsmarowywalność. Formulacje na bazie hydroksyetylocelulozy i chitozanu charakteryzowały się większą

lepkością w porównaniu do żeli z metylocelulozą i chitozanem. Wykazano, że naprężenie ścinające wzrosło, a lepkość spadła, wraz ze wzrostem szybkości ścinania. Wszystkie hydrożele wykazywały płynięcie pseudoplastyczne z zachowaniem rozrzedzania przy ścinaniu. W teście stabilności obserwowano istotny wzrost lepkości dla wybranych preparatów na bazie hydroksyetylocelulozy.

Wniosek. Jako formulacje o potencjalnym zastosowaniu aplikacyjnym, wskazano na preparaty wykonane na bazie metylocelulozy i chitozanu. Mogą one stanowić podstawę do opracowania preparatu nanomedycznego do stosowania miejscowego.

Finansowanie: *Badanie zostało sfinansowane przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (nr projektu PCN-1-100/N/1/F).*

Preparation and stability assessment of hydrogels with quercetin for use in skin diseases

Joanna Kałuża, Beata Szulc-Musioł*, Barbara Dolińska

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland

*corresponding author: bszulc@sum.edu.pl

Background. Systemic administration of therapeutic agents is the most common treatment for most pathological conditions. However, it may be associated with side effects and a rapid renal and hepatic clearance. Topical administration allows for the delivery of more effective doses, while increasing the stability of the drug substance, minimizing the above-mentioned side effects.

Hydrogels are structures characterized by high stability, the ability to absorb and retain a significant amount of water, and biocompatibility. Preparations containing quercetin as a model substance were prepared on the basis of hydrogels. This natural polyphenol has great potential to support the treatment and prevention of dermatological diseases, mainly inflammatory ones. In addition, it has antioxidant and antibacterial activity.

Methods. Six preparations containing quercetin at a concentration of 0.5% were prepared in the study. Chitosan and cellulose derivatives – methylcellulose and hydroxyethylcellulose were used as gelling substances. Selected physicochemical and rheological parameters of the preparations were assessed. The viscosity was determined at 32°C using a RM 200 Touch rotary rheometer (Lamy Rheology Instruments, France). The stability test was performed after 4 weeks of storage of the preparations at the temperature of 2–8°C.

Results. The formulations prepared were characterized by a consistency that ensured comfortable application on the skin and had a pH in line with generally accepted standards for dermatological preparations. It was observed that with increasing amount of gelling agent, viscosity and spreadability statistically decreased. Formulations based on hydroxyethyl cellulose and chitosan were characterized by higher viscosity compared to gels with methyl cellulose and chitosan. It was shown that shear stress increased, and viscosity decreased, with increasing shear rate. All hydrogels showed pseudoplastic flow with shear thinning behavior. In the stability test, a significant increase in viscosity was observed for selected preparations based on hydroxyethyl cellulose.

Conclusion. Formulations made on the basis of methyl cellulose and chitosan were identified as formulations with potential application. These could form the basis for the development of a nanomedicine formulation for topical application.

Keywords: quercetin; hydrogels; stability

Funding: *The research was funded by Medical University of Silesia in Katowice, Poland (project number PCN-1-100/N/1/F).*

34

Czy opieka farmaceutyczna w cukrzycy powinna być wdrożona do aptek ogólnodostępnych?

Karolina Kamasa[1]*, Weronika Guzenda[2], Michał Michalak[3], Magdalena Waszyk-Nowaczyk[2]

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

[1] Studenckie Koło Naukowe Opieki Farmaceutycznej, Pracownia Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Gruwaldzka 6, 60-780 Poznań

[2] Pracownia Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Gruwaldzka 6, 60-780 Poznań

[3] Katedra Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 7, 60-806 Poznań

*autor korespondencyjny: karolinakamasa13@gmail.com

Opieka farmaceutyczna (OF) jako zespół usług świadczonych w aptekach ogólnodostępnych pełni istotną rolę w systemie opieki zdrowotnej, przyczyniając się do poprawy zdrowia pacjentów, a także redukcji kosztów leczenia, szczególnie chorób cywilizacyjnych takich jak cukrzyca. Celem przeprowadzonych badań było poznanie opinii pacjentów na temat wprowadzenia do aptek ogólnodostępnych OF w diabetologii w celu prewencji oraz efektywnego i holistycznego podejścia do leczenia osób z cukrzycą.

Badanie, na podstawie autorskiego formularza ankietowego zostało przeprowadzone od sierpnia do października 2021 w aptece ogólnodostępnej na terenie Poznania wśród 131 osób powyżej 18 roku życia (60.3% kobiet oraz 39.7% mężczyzn). Pacjenci potwierdzili, że są zainteresowani przeprowadzaniem usług OF w cukrzycy w aptece ogólnodostępnej przez farmaceutów i 91.7% cukrzyków jako źródło finansowania wskazało Narodowy Fundusz Zdrowia. 79.4% respondentów chciałoby skorzystać z przeglądu lekowego w tym zakresie, zaś 87.0% potwierdziło zainteresowanie usługą Nowy Lek i byli to głównie pacjenci chorujący na cukrzycę ($p=0.2447$). Respondenci, szczególnie ci młodsi, byli zainteresowani edukacją w aptece ogólnodostępnej na temat prawidłowej obsługi glukometru i nakłuwacza oraz podawania insuliny($p<0.0001$).

Zainteresowanie pacjentów wdrożeniem OF w cukrzycy jest bardzo istotne w kontekście wielu ważnych zmian w ochronie zdrowia, które dotyczą zawodu farmaceuty i zwiększe-

nia kompetencji w tym zakresie. Badanie to może stanowić wsparcie dla powołanych zespołów przy Naczelnej Izbie Aptekarskiejczy Ministerstwie Zdrowia w zakresie implementowania nowych usług.

Słowa kluczowe: opieka farmaceutyczna, apteka ogólnodostępna, cukrzyca, farmaceuta

Should pharmaceutical care in diabetes be implemented in community pharmacies?

Karolina Kamasa[1]*, Weronika Guzenda[2],
Michał Michalak[3], Magdalena Waszyk-Nowaczyk[2]

Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street,60-780 Poznan, Poland

[1] Student's Pharmaceutical Care Group, Department of Pharmaceutical Technology, Pharmacy Practice Division, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, 60-780 Poznan, Poland

[2] Pharmacy Practice Division, Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, 60-780 Poznan, Poland

[3] Chair and Department of Computer Science and Statistiscs, Poznan University of Medical Sciences, 7 Rokietnicka Street, 60-806 Poznan, Poland

*corresponding author: karolinakamasa13@gmail.com

Pharmaceutical care (PC) as a set of services provided in community pharmacies plays an important role in the health care system, contributing to the improvement of patients' health, as well as reducing the cost of treatment, especially of civilization diseases such as diabetes. The purpose of the survey was to investigate patients' opinions on the introduction of PC in diabetes in community pharmacies for prevention and an effective and holistic approach to the treatment of people with diabetes.

The survey, based on a proprietary questionnaire form, was conducted from August to October 2021 in community pharmacy in the city of Poznań among 131 people over the age of 18 (60.3% women and 39.7% men). Patients confirmed that they are interested in carrying out PC services in diabetes in a community pharmacy by pharmacists and 91.7% of diabetics indicated the National Health Fund as a source of funding. 79.4% of respondents would like to benefit from a drug review in this regard, while 87.0% confirmed their interest in the New MedicineService and these were mainly diabetic patients ($p=0.2447$). Respondents, especially the younger ones, were interested in education in a community pharmacy on how to properly use a glucometer and lancet and administer insulin ($p<0.0001$).

Patient interest in the implementation of PC in diabetes is very important in the context of many important changes in health care that affect the pharmacy profession and the increase of their competence in this area. This study can support the established teams at the Supreme Pharmaceutical Chamber or the Ministry of Health in implementing new services.

Keywords: pharmaceutical care; community pharmacy; diabetes; pharmacist;

35

Sorpcja paracetamolu na biowęglach otrzymanych z ekstraktów z melisy i skrzypu polnego

Urszula Kiełkowska[1]*, Aleksandra Jarębska[1],
Sebastian Drużyński[1], Krzysztof Mazurek[1],
Marcin Cichosz[1], Bartłomiej Igliński[1],
Marzanna Kurzawa[2], Aleksandra Szalla[1], Artur Borowski[1]

[1] Katedra Technologii Chemicznej,

[2] Katedra Chemii Analitycznej i Spektroskopii Stosowanej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń, Polska

*autor korespondencyjny: ulak@umk.pl

Pozyskiwanie modyfikowanych węgli aktywnych z naturalnych surowców odpadowych stanowi obecnie przedmiot badań wielu ośrodków naukowych. Ocena zdolności sorpcyjnych tego typu materiałów jest istotna z punktu widzenia redukcji zanieczyszczeń w strumieniach odpadowych.

Celem badań było otrzymanie sorbentów węglowych z suchych ekstraktów melisy i skrzypu polnego za pomocą procesu pirolizy, charakterystyka surowców i produktów procesu pirolizy oraz określenie właściwości sorpcyjnych uzyskanych materiałów jako potencjalnych sorbentów paracetamolu.

W celu analizy charakterystyki fizykochemicznej surowców i biowęgli wykonano oznaczenia: wilgotności, zawartości popiołu, gęstości nasypowej i utrząsowej oraz określono morfologię, strukturę i wielkość cząstek za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej i laserowego analizatora wielkości cząstek MASTERSIZER 3000. Pomiar wielkości cząstek przeprowadzono metodą dyfrakcji laserowej „na sucho".

Do uzyskania węgli aktywnych wykorzystano proces pirolizy, który jest metodą otrzymywania sorbentów z surowców naturalnych. Suchy ekstrakt z melisy i skrzypu polnego poddano pirolizie – bez dostępu powietrza, w temperaturze 700°C. Proces trwał 2 godziny. Na podstawie przeprowadzonych badań oraz uzyskanych wyników stwierdzono, że surowce charakteryzowały się wilgotnością na podobnym poziomie wynoszącym ok. 9,5%. Wyższą zawartością popiołu charakteryzował się skrzyp polny, ze względu na obecność krzemu w swoim składzie.

Analiza wielkości cząstek wykazała, że granulacja 90% analizowanych materiałów wynosi poniżej 7,13 µm dla ekstraktu z melisy; 1,37 µm dla węgla otrzymanego z ekstraktu z melisy; 8,91 µm dla ekstraktu ze skrzypu polnego i 26 µm dla węgla otrzymanego ze skrzypu polnego.

Ważnym parametrem od którego zależy sorpcja jest pH roztworu. Optymalny odczyn zależy od rodzaju sorbentu jak również od sorbowanej substancji. Dla badanych roztworów paracetamolu przeprowadzono sorpcję w $pH < 7$. Maksymalny stopień odzysku jaki udało się osiągnąć wynosi 10,1% ($T = 20°C$, $t = 2h$, S:L 30 mg/cm^3). Dalsze badania będą skierowane na poprawę jakości i modyfikację węgla otrzymanego z analizowanych ekstraktów.

Słowa kluczowe: sorpcja, sorbent, węgiel aktywny, melisa, skrzyp polny, paracetamol

Paracetamol sorption on biocarbon obtained from lemon balm and horsetail extracts

Urszula Kiełkowska[1]*, Aleksandra Jarębska[1], Sebastian Drużyński[1], Krzysztof Mazurek[1], Marcin Cichosz[1], Bartłomiej Igliński[1], Marzanna Kurzawa[2], Aleksandra Szalla[1], Artur Borowski[1]

[1] *Department of Chemical Technology*

[2] *Department of Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Gagarina 7 street, 87-100 Toruń, Poland*

*corresponding author: ulak@umk.pl

Obtaining modified activated carbons from natural waste materials is currently the subject of research in many scientific centres. Assessing the sorption capacity of this type of material is essential from the point of view of reducing pollution in waste streams.

The main aims of the study included obtaining carbon sorbent from dry extracts of lemon balm and field horsetail as a result of the pyrolysis, characterization of raw materials and products of the pyrolysis process and determining of sorption properties of the obtained materials as potential paracetamol sorbents.

To analyze the physicochemical characteristics of raw materials and biochar, the following determinations were made: humidity, ash content, bulk and shock density, and the morphology, structure, and particle size were determined using scanning electron microscopy and the MASTERSIZER 3000 laser particle size analyzer. Measurement of the particle size was carried out by dry laser diffraction.

The pyrolysis process was used to obtain active carbons, a method of obtaining sorbents from natural raw materials. The dry extract of lemon balm and horsetail was subjected to pyrolysis – in the absence of air at a temperature of 700°C. The process took 2 hours.

Based on the conducted research and the obtained results, it was found that the raw materials were characterized by a similar moisture level of approx – 9,5%. A higher ash content marked field horsetail due to the presence of silicon in its composition.

The particle size analysis showed that the granulation of 90% of the analyzed materials is below 7,13 μm for the lemon balm extract; 1,37 μm for carbon obtained from lemon balm extract; 8,91 μm for horsetail extract, and 26 μm for horsetail coal.

An important parameter on which sorption depends is the pH of the solution. The optimal pH value depends on the type of sorbent and the substance to be absorbed. For the tested paracetamol solutions, sorption was carried out at pH <7. The maximum degree of recovery that was achieved is 10,1% (T = 20°C, t = 2h, S: L 30 mg/cm^3). Further research will be focused on improving the quality/modification of the carbon obtained from the analyzed extracts.

Keywords: sorption, sorbent, lemon balm, field horsetail, paracetamol

36

Synteza i charakterystyka fizyko- i elektrochemiczna symetrycznych porfirazyn siarkowych z peryferyjnymi ugrupowaniami nipaginowymi

Emil Kolasiński*, Dariusz T. Młynarczyk, Tomasz Koczorowski, Wojciech Szczołko, Tomasz Goślinski

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznan, Polska

*autor korespondencyjny: emil.kolasinski95@gmail.com

Porfirazyny (Pz) od wielu lat wzbudzają zainteresowanie naukowców z całego świata, którzy zajmują się naukami medycznymi, chemicznymi oraz technicznymi. Jest to spowodowane unikalnymi właściwościami Pz, do których możemy zaliczyć właściwości spektroskopowe, luminescencyjne, magnetyczne oraz ich trwałość termiczną, fotoprzewodnictwo, fotoemisję i aktywność powierzchniową. Pz należą do związków aromatycznych, co warunkuje pierścień makrocykliczny posiadający układ 18 zdelokalizowanych elektronów π. Pz są aktywne fotochemicznie, dzięki czemu badane są w terapii fotodynamicznej jako fotouczulacze. Ze względu jednak na niepolarny charakter, porfirazyny nie rozpuszczają się w wodzie, a ponadto są podatne na zjawisko agregacji, które skutkuje wygaszeniem ich fotoaktywności, stąd konieczność modyfikacji peryferium pierścienia Pz.

W zaprezentowanych badaniach przeprowadzono syntezę czterech nowych porfirazyn, zawierających peryferyjne ugrupowania nipaginowe. W pierwszym etapie przeprowadzono reakcje znane literaturowo w celu otrzymania porfirazyny magnezu(II), którą poddano reakcji demetalacji, otrzymując pochodną bezmetaliczną. Następnie wykorzystano ją do otrzymania trzech pochodnych metalicznych, zawierających w rdzeniu jon cynku(II), kobaltu(II) lub miedzi(II). Otrzymane związki scharakteryzowano z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis oraz NMR. Związki poddano badaniom solwatochromowym z użyciem 10 różnych rozpuszczalników. Zbadano zdolność nowych porfirazyn do generowania tlenu singletowego, a tym samym oceniono ich przydatność w terapii fotodynamicznej. Potencjał utleniającoredukcyjny porfirazyn oceniono z wykorzystaniem metod elektrochemicznych takich jak woltamperometria cykliczna (CV) oraz różnicowa woltamperometria pulsowa (DPV).

Słowa kluczowe: elektrochemia, porfirazyny, spektroskopia NMR, terapia fotodynamiczna

Synthesis, physico- and electrochemical characterization of symmetrical sulfanyl porphyrazines with peripheral nipagin-based peripheral substituents

Emil Kolasiński*, Dariusz T. Młynarczyk, Tomasz Koczorowski, Wojciech Szczołko, Tomasz Goślinski

Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznan, Poland

*corresponding author: emil.kolasinski95@gmail.com

For many years porphyrazines (Pzs) have aroused the interest of scientists from around the world who deal with medical, chemical and technical sciences. This is due to the unique properties of Pzs, which include spectroscopic, luminescent and magnetic properties as well as their thermal stability, photoconductivity, photoemission and surface activity. Pzs belong to aromatic compounds, which is determined by the macrocycling ring comprised of 18 delocalized π electrons. Pzs show photochemical activity, owing to which they are studied in photodynamic therapy as photosensitizers. Due to their non-polar nature, porphyrazines are insoluble in water and are prone to the aggregation phenomenon that results in hampering their photoactive properties, thus it is necessary to modify the periphery of the Pz ring.

In the presented study, four new porphyrazines containing peripheral nipagine groups were synthesized. In the first step, reactions known in the literature were carried out in order to obtain the magnesium(II) porphyrazine, which was subjected to a demetallation reaction to yield a metal-free derivative. The latter was subsequently used to prepare three metallic derivatives containing zinc(II), cobalt(II), or copper(II) ion in the core. The obtained compounds were characterized using UV-Vis and NMR spectroscopy. The compounds were subjected to solvatochromism studies with 10 different solvents. The ability of the new porphyrazines to generate singlet oxygen was tested, and thus their usefulness in photodynamic therapy was assessed. The redox potential of porphyrazines was assessed using electrochemical methods such as cyclic voltammetry (CV) and differential pulse voltammetry (DPV).

Key words: electrochemistry, NMR spectroscopy, photodynamic therapy, porphyrazines.NMR

37

Synteza i właściwości fizykochemiczne nowych pirydylowych pochodnych 2-aminotiazol-4(5*H*)-onu o potencjalnej aktywności biologicznej

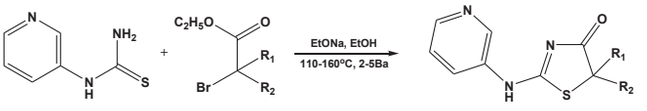
Monika Kołodziejska*, Szymon Baumgart, Renata Studzińska

Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jurasza 2, 85–089 Bydgoszcz, Polska

*autor korespondencyjny: monika.kolodziejska@cm.umk.pl

Pochodne pirydyny oraz tiazolu w zależności od swojej struktury wykazują szereg aktywności biologicznych, między innymi działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, przeciwgrzybicze. Niektóre pochodne 2-aminotiazol-4(5*H*)-onu są inhibitorami dehydrogenazy 11β-hydroksysteroidowej (11β-HSD) – enzymu mikrosomalnego, występującego w dwóch izoformach: 11β-HSD1 i 11β-HSD2. Enzymy te katalizują przemianę nieaktywnego kortyzonu w fizjologicznie aktywny kortyzol oraz reakcję odwrotną. Inhibicja dehydrogenazy 11β-HSD1 powoduje obniżenie poziomu kortyzolu. Selektywne hamowanie 11β-HSD1 może obniżać poziom glukozy we krwi, zmniejszając insulinooporność i otyłość centralną. Może mieć to zastosowanie m.in. w leczeniu cukrzycy typu 2 czy też zespołu metabolicznego. Izoforma 11β-HSD2 z kolei, odgrywa rolę w procesach kancerogenezy, progresji nowotworów, przerzutach, procesach zapalnych a także regulacji nadciśnienia tętniczego.

W niniejszym badaniu przeprowadzono syntezę 9 nowych pochodnych 2-(3pirydyloamino)tiazol-4(5*H*)-onu posiadających różne podstawniki w położeniu 5 pierścienia tiazolowego. Reakcje prowadzone były pomiędzy *N*-(3-pirydylo) tiomocznikiem i odpowiednimi 2-bromoestrami w reaktorze mikrofalowym, w etanolu, w obecności etanolanu sodu. Do identyfikacji związków zastosowano metody spektroskopowe (^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS). Wyznaczono parametry dostępności biologicznej zsyntetyzowanych związków za pomocą programu Molinspiration. Ponadto, korzystając z programu PASS online oszacowano ich prawdopodobną aktywność biologiczną. Badania wykazały, że mogą one wykazywać właściwości inhibicyjne w stosunku do 11β-HSD, enzymów z rodziny kinaz, dehydrogenaz, tioredoksyny, a także aktywność przeciwwirusową, przeciwnowotworową (guzy lite). Planowane jest przeprowadzenie badań *in vitro* potwierdzających dane obliczeniowe.



R_1 = H, CH_3, R_2 = CH_3, C_2H_5, *n*-C_3H_9, *i*-C_3H_9, C_6H_5, C_6H_4*p*Br, C_5H_{10}cykl, C_3H_6cykl

Słowa kluczowe: 2-aminotiazol-4(5*H*)-on, 11β-HSD, kancerogeneza, cukrzyca typu 2

Synthesis and physicochemical properties of new pyridyl derivatives of 2aminothiazol-4(5*H*)-one with potential biological activity

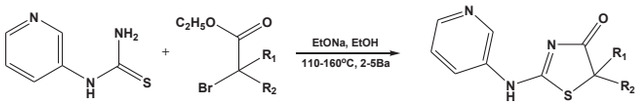
Monika Kołodziejska*,
Szymon Baumgart, Renata Studzińska

Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, 2 Jurasza Str., Bydgoszcz, Poland

*corresponding author: monika.kolodziejska@cm.umk.pl

Pyridine and thiazole derivatives, depending on their structure exhibit a number of biological activities, including antibacterial, anti-inflammatory and antifungal properties. Some 2-aminothiazol-4(5*H*)-one derivatives are inhibitors of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (11β-HSD) – a microsomal enzyme that occurs in two isoforms: 11β-HSD1 and 11β-HSD2. These enzymes catalyze the conversion of inactive cortisone into physiologically active cortisol and a reverse reaction. Inhibition of 11β-HSD1 dehydrogenase reduces the level of cortisol. Selective inhibition of 11β-HSD1 can lower blood glucose levels, reducing insulin resistance and central obesity. This may apply, inter alia, to in the treatment of type 2 diabetes or metabolic syndrome. The 11β-HSD2 isoform, in turn, plays a role in the processes of carcinogenesis, tumor progression, metastases, inflammatory processes and the regulation of arterial hypertension.

In the present study, the synthesis of 9 new 2-(3-pyridylamino)thiazol-4(5*H*)-one derivatives having different substituents in the 5-position of the thiazole ring was performed. Reactions were carried out between *N*-(3-pyridyl)thiourea and the corresponding 2-bromoesters in a microwave reactor in ethanol in the presence of sodium ethanolate. Spectroscopic methods (^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS) were used to identify the compounds. The bioavailability parameters of the synthesized compounds were determined using the Molinspiration program. Moreover, their probable biological activity was estimated using the PASS online program. Studies have shown that they can show inhibitory properties against 11β-HSD, kinase enzymes, dehydrogenases, thioredoxins, as well as antiviral and antitumor activity (solid tumors). It is planned to conduct *in vitro* tests to confirm the calculated data.



R_1 = H, CH_3, R_2 = CH_3, C_2H_5, *n*-C_3H_9, *i*-C_3H_9, C_6H_5, C_6H_4*p*Br, C_5H_{10}cykl, C_3H_6cykl

Keywords: 2-aminothiazol-4(5*H*)-one, 11β-HSD, carcinogenesis, type 2 diabetes

38

Farmakoterapia przeciwbólowa oraz jej wpływ na codzienne funkcjonowanie

Dorota Kopciuch[1]*, Anna-Maria Barciszewska[2,3], Anna Paczkowska[1], Tomasz Zaprutko[1], Piotr Ratajczak[1], Elżbieta Nowakowska[4], Krzysztof Kus[1]

[1] Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

[2] Katedra Neurochirurgii i Neurotraumatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

[3] Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu

[4] Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego, Zielona Góra

Wstęp. Leki przeciwbólowe mogą wpływać na wyniki kliniczne i ekonomiczne. Według piśmiennictwa naukowego zasadne jest dokonywanie szczegółowego opisu stosowanych leków przeciwbólowych przy raportowaniu wyników klinicznych po operacji kręgosłupa w celu lepszej oceny ich efektywności; w przeciwnym razie wyniki kliniczne mogą być niejednoznaczne i mylące.

Cel. Analiza wpływu szpitalnej farmakoterapii przeciwbólowej stosowanej po operacjach kręgosłupa na subiektywną jakość życia i łagodzenie bólu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową kręgów lędźwiowych (LDVDD) oraz analiza kosztów farmakoterapii.

Metody. Wyniki dotyczące bólu pooperacyjnego i wyniki czynnościowe rejestrowano prospektywnie za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy. Dane potrzebne do analizy kosztów i schematu farmakoterapii uzyskano retrospektywnie z historii choroby pacjentów, kart zleceń lekarskich oraz wypisów ze szpitala.

Wyniki. Całkowity średni koszt farmakoterapii wynosił 453,42 EUR (±49,09). Największą poprawę w codziennym funkcjonowaniu oraz polepszeniu jakości życia pomiędzy pomiarami wyjściowymi i kontrolnymi zaobserwowano w grupie pacjentów leczonych nieopioidami.

Wnioski. Badanie to potwierdza pogląd, że farmakoterapię przeciwbólową można potencjalnie zróżnicować pod względem ogólnego wpływu na jakość życia, a stres związany z bólem może być najistotniejszym czynnikiem wpływającym na jakość życia w tym środowisku.

Słowa kluczowe: neurochirurgia; koszty farmakoterapii przeciwbólowej; ból pooperacyjny i jakość życia

Analgesic pharmacotherapy in pain-related functioning

Dorota Kopciuch[1]*, Anna-Maria Barciszewska[2,3], Anna Paczkowska[1], Tomasz Zaprutko[1], Piotr Ratajczak[1], Elżbieta Nowakowska[4], Krzysztof Kus[1]

[1] *Department of Pharmacoeconomics and Social Pharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Poland*

[2] *Department of Neurosurgery and Neurotraumatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland*

[3] *Department of Neurosurgery and Neurotraumatology, Heliodor Swiecicki Clinical Hospital in Poznan, Poland*

[4] *Department of Pharmacology and Toxicology Institute of Health Sciences, Collegium Medicum, University of Zielona Gora, Zielona Góra*

Background. Pain medication may affect clinical and economical outcomes, and a detailed description of pain medication use is advocated in the literature when reporting clinical outcomes following a spine surgery so that they can be better assessed; otherwise, the outcomes may be misleading.

Objectives. The analysis of the impact of hospital analgesic pharmacotherapy used after spine surgery on subjective quality of life and pain relief of patients with lumbar degenerative vertebral disc disease (LDVDD) and also to analyze pharmacotherapy costs.

Methods. The outcomes of postoperative pain and functional outcomes were recorded prospectively using standardized questionnaires. The data required for the cost analysis and pharmacotherapy regimen were obtained retrospectively from the patient's case histories, doctors' request cards, and the patient's hospital discharge summaries.

Results. Total average pharmacotherapy cost amounted to EUR 453.42 (±49.09). The greatest improvement in functioning and quality of life between baseline and follow-up measurements was observed in the group of patients treated with non-opioids.

Conclusion. This study supports the notion that pain pharmacotherapies could potentially be differentiated in terms of the overall impact on quality of life, and that pain-related distress might be the most relevant driver of quality of life in this setting.

Keywords: neurosurgery; analgesic pharmacotherapy costs; postoperative pain and quality-of-life

39

Otrzymywanie i charakterystyka pochodnych typu genisteina-NLPZ

Kacper Kossakowski*, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

*autor korespondencjny: kossakowski.kacper@wp.pl

Aktualnie, jednym z kluczowych zadań współczesnej chemii medycznej jest otrzymywanie nowych struktur terapeutycznych o pożądanym i interesującym działaniu biologicznym do zastosowania w leczeniu chorób wieloczynnikowych [1]. Analizując najnowsze badania i doniesienia naukowe z obszaru dotyczącego projektowania i otrzymywania skutecznych leków obserwujemy następujące trendy syntetyczne: projektowanie nowych hybrydowych wielocelowych systemów chemicznych w oparciu o innowacyjne cechy konstrukcyjne, zastosowanie aktywnych farmakologicznie związków pochodzenia naturalnego oraz wykorzystanie znanych już leków małocząsteczkowych oraz ich pochodnych o udowodnionej mocy terapeutycznej.

Proponowane badania skupiają się na syntezie i charakterystyce strukturalnej hybrydowych pochodnych genisteiny i wybranych małocząsteczkowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Genisteina należy do izoflawonów z grupy flawonoidów i jest naturalnym fitohormonem występującym głównie w nasionach soi i czerwonej koniczynie, wykazującym działanie modulujące receptory estrogenowe, przeciwzapalne oraz antyoksydacyjne, o dużym potencjale w terapii przeciwnowotworowej [2]. Obecność reaktywnych grup fenolowych w genisteinie stwarza możliwość rozbudowania jej struktury poprzez wprowadzenie komponentów odpowiedzialnych za właściwości przeciwzapalne z wykorzystaniem estryfikacji Steglicha. Połączenie jednostek strukturalnych o charakterze antyoksydacyjnym z elementami o właściwościach przeciwzapalnych może prowadzić do uzyskania interesujących nowych pochodnych. Ponadto, podjęto próbę predykcji właściwości chemicznych, biologicznych i spektroskopowych otrzymanych związków. Właściwości chemiczne i spektroskopowe oparto na obliczeniach chemii kwantowej, natomiast profil aktywności biologicznej oszacowano na podstawie obliczeń mechaniki molekularnej z wykorzystaniem modeli farmakoforowych, dokowania oraz dynamiki molekularnej. Wstępne wyniki badań chemicznych wykazały, że otrzymano głównie monoestrowe pochodne genisteiny i wybranych leków typu NLPZ z wykorzystaniem grupy hydroksylowej przy węglu C7 genisteiny. Analiza z udziałem narzędzi komputerowych wykorzystująca modelowanie molekularne pozwoliła na stwierdzenie, iż otrzymane pochodne hybrydowe nie wykazują działania estrogenowego, jednakże mogą potencjalnie wzmagać, bardziej niż same związki NLPZ, działanie przeciwzapalne poprzez silniejsze wiązanie się i hamowanie cyklooksygenazy-2.

Słowa kluczowe: leki hybrydowe; genisteina; NLPZ; estryfikacja Steglicha; modelowanie molekularne

Bibliografia

1. Pawełczyk A. et al. (2018). Molecular Consortia—Various Structural and Synthetic Concepts for More Effective Therapeutics Synthesis. International Journal of Molecular Sciences; 19(4):1104.
2. Sharifi-Rad J. et al. (2021). Genistein: An Integrative Overview of Its Mode of Action, Pharmacological Properties, and Health Benefits. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021(19):3268136.

Preparation and characterization of genistein-NSAID type derivatives

Kacper Kossakowski*, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

Poznan University of Medical Sciences, Pharmaceutical Faculty, Department of Organic Chemistry, Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Poland

*corresponding author: kossakowski.kacper@wp.pl

Nowadays, one of the key tasks of contemporary medicinal chemistry is receiving new therapeutical structures with desired and interesting biological activity to apply in the treatment of multifactorial diseases [1]. Analyzing the newest research and scientific reports in drug design and development, it can be observed following synthetic trends: modelling of new chemical hybrids with multitarget activity based on innovative design approach, application of pharmacologically active natural compounds and use of known small molecules and their derivatives with approved therapeutic power.

The proposed research focuses on the synthesis and structural characterization of hybrid derivatives of genistein and selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Genistein belongs to the isoflavones from the group of flavonoids and is a natural phytohormone found mainly in soybeans and red clover showing estrogenic receptor modulating, anti-inflammatory and antioxidant properties, with great potential in anti-cancer therapy [2]. The presence of reactive phenolic groups in genistein makes it possible to expand its structure by introducing components responsible for anti-inflammatory properties using Steglich esterification. The combination of antioxidant chemical structures with antiinflammatory elements can lead to interesting new derivatives. In addition, it was made an attempt to predict the chemical, biological and spectroscopic properties of the obtained compounds. The chemical and spectroscopic properties were based on quantum chemistry calculations, while the determination of the biological activity profile was determined by molecular mechanics calculations with the use of pharmacophore models, molecular docking and molecular dynamics.

Preliminary results of chemical studies showed that mainly monoester derivatives of genistein and selected NSAIDs were obtained using the hydroxyl group at the C7 carbon of genistein. The analysis with the use of computer tools using molecular modelling allowed to state that the obtained hybrid derivatives do not show estrogenic activity, however, they can potentially enhance, more than the NSAIDs themselves, anti-inflammatory activity by stronger binding and inhibition of cyclooxygenase-2.

Keywords: hybrid drugs; genistein; NSAID; Steglich esterification; molecular modelling

References

1. Pawełczyk A. et al. (2018). Molecular Consortia—Various Structural and Synthetic Concepts for More Effective Therapeutics Synthesis. International Journal of Molecular Sciences; 19(4):1104.
2. Sharifi-Rad J. et al. (2021). Genistein: An Integrative Overview of Its Mode of Action, Pharmacological Properties, and Health Benefits. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021(19):3268136.

40

Supramolecular interaction of phthalocyanines and BODIPY and their *in vitro* biological evaluation

Magdalena Kozlikova[1]*, Lucia Kociscakova[2], Petr Zimcik[2], Miloslav Machacek[1]

[1] *Department of Biochemical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic*

[2] *Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Analysis, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic*

*corresponding author: kozlikoma@faf.cuni.cz

In this work we present two structurally different photosensitizers (phthalocyanines (Pcs) and BODIPY) for supramolecular interaction with cucurbit[7]uril (CB[7]). Both types of dyes belong to new promising photosensitizers for photodynamic therapy (PDT). Pcs have optimal photoproperties such as strong absorption at approximately 700 nm, good singlet oxygen production and variability in macrocycle substitution. [1] New attractive PSs also include boron-dipyrromethene derivates (BODIPYs) in which chemical manipulation of the BODIPY core allows improved photophysical properties and offers a wide range of applications for PDT. [2] On the other hand, planar and hydrophobic structure of both Pcs and BODIPYs does not give them good solubility in water environment and due to this the PDT effect is reduced. Among other ways to reduce aggregation and improve water solubility of Pcs and BODIPY is the formation of supramolecular complex with CB. These macromolecules contain hydrophobic cavity and hydrophilic portals that can be used for binding guest molecules. [3] In this work we used supramolecular interaction between CB[7] and 1-aminoadamantane as substituent on the Pc and BODIPY core. Seven zinc Pcs and five BODIPYs with 1-aminoadamantane moieties were prepared. Photophysical properties of Pcs and BODIPY in water were significantly improved and therefore we decided to perform biological testing on human cervical carcinoma cell line (HeLa). Pcs compound showed good photodynamic activity with EC50 values in the micromolar concentrations. Pcs-CB[7] interaction led to a decrease in activity. Lower uptake by cells indicated that the problem is most likely in the size of the bulky complex Pcs-CB[7]. Preliminary testing of the PDT activity of the BODIPY-CB[7] complex showed better results of this interaction, probably due to smaller size of resulting BODIPYCB[7] complexes.

Keywords: Supramolecular interaction, cucurbituril, phthalocyanines, BODIPY, photodynamic therapy

Acknowledgements: *This study was supported from the project "Grant Schemes at CU" (reg. no. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016935)*

References

1. Lo PC. et al. (2020) The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer. Chem Soc Rev. 49(4):1041-1056
2. Wiemann, Maike & Jonkheijm, Pascal. (2017) Stimuli-Responsive Cucurbit[n]uril-Mediated Host-Guest Complexes on Surfaces. Israel Journal of Chemistry. 58(3-4): 314-325
3. Prieto-Montero R. et al. (2020) Exploring BODIPY Derivatives as Singlet Oxygen Photosensitizers for PDT. Photochem Photobiol. 96(3):458-477.

41

Ocena wpływu autorskiego programu profilaktycznego na młodzież szkolną dotyczącego uzależnień

Magdalena Kozłowska*, Marta Szukalska, Ewa Florek

Laboratorium Badań Środowiskowych, Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytety Medyczny, Dojazd 30, Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: magdalena_kozlowska@onet.pl

Występowanie uzależnień wśród dzieci i młodzieży jest nadal niebezpiecznym i dynamicznym zjawiskiem. Zgodnie z teorią społecznego uczenia się, można stwierdzić, że naśladowanie zachowań, w tym palenia tytoniu, picia alkoholu czy zażywania narkotyków jest istotnym czynnikiem do podejmowania inicjacji. Można mówić o globalnym problemie palenia w grupie nastolatków, ponieważ szacuje się, że aż jeden na trzech nastolatków palił tytoń, a blisko 25% swojego pierwszego papierosa zapaliło przed ukończeniem 10 lat. Ostatnie doniesienia wskazują, że aż 47% młodych Europejczyków spożywało alkohol w wieku 13 lat lub wcześniej. Substancje uzależniające są śmiertelne w skutkach, a rozpowszechnienie eksperymentalne jest szczególnie widoczne w grupie nastolatków.

Celem badania było dokonanie oceny efektywności autorskiego programu profilaktycznego skierowanego do młodzieży szkolnej dotyczącego uzależnień. Grupę badaną stanowiło 274 uczniów w wieku 16-19 lat poznańskiego liceum, wśród których przeprowadzono dwukrotnie, przed i po wprowadzeniu autorskiego programu profilaktycznego, anonimową ankietę składającą się z 35 pytań. Pytania dotyczyły częstotliwości zażywania substancji psychoaktywnych (alkohol, tytoń, narkotyki). Badano również stosunek uczniów do szkoły, rówieśników, nauczycieli i rodziców/opiekunów, a także samych siebie. Zebrano dane socjodemograficzne oraz informacje na temat czynników związanych z zażywaniem substancji psychoaktywnych.

W wyniku realizacji programu profilaktycznego wykazano istotny statystycznie spadek liczby uczniów deklarujących, że w ciągu ostatniego miesiąca nie piły alkoholu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie nasilenia skłonności do zachowań ryzykownych. Po udziale uczniów w programie wykazano znamienne różnice w zakresie nasilenia skłonności do kłótni (spadek) i w zakresie poczucia spójności (wzrost).

Impact assessment authors preventive addiction program for school children

Magdalena Kozłowska*, Marta Szukalska, Ewa Florek

Laboratory of Environmental Research, Department of Toxicology, Poznan University of Medical Sciences, Dojazd 30, Poznan, Poland

*corresponding author: magdalena_kozlowska@onet.pl

The occurrence of addition among children and adolescents is still dangerous and dynamic phenomenon. According to social learning theory might be claimed that behaviour imitation like smoking tobacco or drinking alcohol is relevant factor to make an initiation. It can be told about a global problem of smoking in teens group because it is estimated that one of third teens smoke tobacco and nearly 25% their first cigarette smoked by they will have been 10 years. Recent reports show the 47% young Europeans consumed alcohol at the age 13 years or earlier. Addictive substances are fatal consequences distributed experimental is especially seen in groups of teens.

The purpose of the study was made the assessment of effectiveness of the proprietary preventive program addressed to school youth about addition. The study group consisted of 274 students 16-19 years Poznan high school where experiment was made twice, before and after introduce consisted of 35 questions. The questions concerned frequencies of consuming psychoactive substances (alcohol, tobacco, drugs). It was examined the ratio of the students to school, peers, teachers, parents/guardians and themselves. Socio-demographic data was collected and also information about factors connected to using psychoactive substances.

As a result of the implementation of the preventive program has shown significant decline number of students who declared not drink alcohol in last month. No relevant statistical differences were found in terms of the intensity of the tendency risk behaviour. After the participation of students was demonstrated significant differences in terms of the strengths of tendency to argument (decrease) and the sense of consistency (increase).

42

Chalkony jako ligandy receptora H_3 histaminowego i inhibitory monoaminooksydazy B

Ewelina Królicka[1], Agata Siwek[2], Agata Doroz-Płonka[1], Katarzyna Kieć-Kononowicz[1], Dorota Łażewska[1]*

[1] Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, Kraków 30-688, Polska

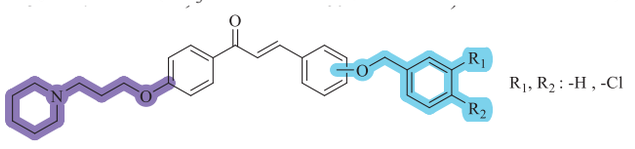
[2] Katedra Farmakobiologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

*autor korespondencyjny: dorota.lazewska@uj.edu.pl

Choroba Parkinsona (PD) to postępujące schorzenie neurodegeneracyjne charakteryzujące się wysokim niedoborem dopaminy (DA) w prążkowiu (80-90%). Podstawowe leczenie PD wiąże się ze zwiększeniem stężenia DA w mózgu poprzez stymulację jej produkcji lub hamowanie jej metabolizmu wywołane zablokowaniem enzymów ją rozkładających np. monoaminooksydazy B (MAO B). Inhibitory MAO B (np. *selegilina*) od kilkunastu lat stosowane są w terapii PD. Obecnie w poszukiwaniu nowych sposobów leczenia PD szczególnie interesujące są strategie wielocelowe. Receptory histaminowe (H_3R) występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym i biorą udział w regulacji uwalniania neuroprzekaźników takich jak histamina czy DA. Zablokowanie tych receptorów wpływa na zwiększenie poziomu DA w szczelnie synaptycznej. Połączenie hamowania MAO B z antagonizmem wobec receptora H3R wydaje się być obiecującą koncepcją w leczeniu PD.

Chalkony ze względu na prostą budowę chemiczną oraz szerokie spektrum aktywności biologicznej (m.in. działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające czy hamujące MAO B) są obiecującymi kandydatami na ligandy wielocelowe [1].

Kontynuując poprzednie prace badawcze zaprojektowano i zsyntezowano serię podstawionych chalkonów o ogólnej strukturze przedstawionej na **Rycinie 1**. Wszystkie otrzymane związki przebadano pod kątem powinowactwa do ludzkich H_3R (hH_3R) oraz zdolności hamowania ludzkiej MAO B (hMAO B). Aktywność wobec hH_{3R} oszacowano teście wiązania radioliganda w komórkach CHO K1, a hamowanie MAO B a za pomocą testu fluorometrycznego. Wszystkie związki wykazywały wysokie powinowactwo do hH_3R (K_i < 200 nM) ale różną aktywność hamującą wobec hMAO B. Zauważono pozytywny wpływ wprowadzenia atomu chloru do cząsteczki zwłaszcza na hamowanie MAO B. Najbardziej obiecującym ligandem o podwójnym działaniu okazał się związek **AR35** (hH_3R: Ki = 47 nM; hMAO B IC^{50} = 255 nM).



Ryc 1. Struktura ogólna otrzymanych chalkonów

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, ligandy dwucelowe, ligandy receptora H_3 histaminowego, inhibitory MAO B

Podziękowania: *Badania były częściowo finansowane ze środków statutowych nr. N42/DBS/000300 Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.*

Piśmiennictwo

1. Królicka, E., et al. (2022). Chalcones as Potential Ligands for the Treatment of Parkinson's Disease. Pharmaceuticals. 15(7), 847.

Chalcones as histamine H_3 receptor ligands and monoamine oxidase B inhibitors

Ewelina Królicka[1], Agata Siwek[2], Agata Doroz-Płonka[1], Katarzyna Kieć-Kononowicz[1], Dorota Łażewska[1]*

[1] *Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Krakow, Poland*

[2] *Department of Pharmacobiology, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, Kraków 30-688, Poland*

*corresponding author: dorota.lazewska@uj.edu.pl

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterised by a high dopamine (DA) deficiency in the striatum (80–90%). The primary treatment of PD involves increasing the concentration of DA in the brain by stimulating its production or inhibiting its metabolism induced by blocking enzymes that break it down, e.g. monoamine oxidase B (MAO B). MAO B inhibitors (e.g. *selegiline*) have been used in the treatment of PD for several years. Currently, multi-target strategies are of particular interest in the search for new treatments for PD. Histamine receptors (H_3R) are mainly found in the central nervous system and are involved in regulating the release of neurotransmitters such as histamine and DA. Blocking these receptors increases DA levels in the synaptic gap. The combination of MAO B inhibition with antagonism to the H_3R receptor seems to be a promising concept for the treatment of PD. Chalcones, due to their simple chemical structure and broad spectrum of biological activity (including anti-inflammatory, antioxidant or MAO B inhibitory effects), are promising candidates as multi-target ligands [1]. As a continuation of the previous research work, a series of substituted chalcones were designed and synthesised with the general structure shown in Figure 1. All compounds were tested for their affinity for human H_3R (hH_3R) and their ability to inhibit human MAO B (hMAO B). Activity towards hH3R was estimated by a radioligand binding assay in CHO K1 cells, and MAO B inhibition was estimated by a fluorometric assay. All compounds showed high affinity for hH_3R (K_i < 200 nM) but different inhibitory activity towards hMAO B. A positive effect of the introduction of a chlorine atom into the molecule was observed especially on hMAO B inhibition. The most promising dual-acting ligand appeared to be compound **AR35** (hH_3R: K_i = 47 nM; hMAO B IC_{50} = 255 nM).

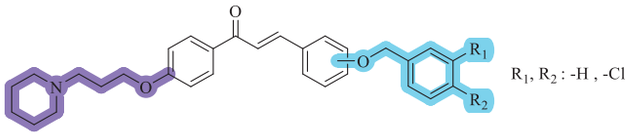


Figure 1. General structure of chalcones

Keywords: Parkinson's disease, dual-target ligands, H3 histamine receptor ligands, MAO B inhibitors

Acknowledgements: *The research was partly funded by statutory grant no. N42/DBS/000300 from the Jagiellonian University Medical College.*

References

1. Królicka, E., et al. (2022). Chalcones as Potential Ligands for the Treatment of Parkinson's Disease. Pharmaceuticals. 15(7), 847.

43

Wykorzystanie modelu mysiego w badaniach nad rozwojem, progresją i terapią raka jajnika

Krzysztof Książek

Zakład Patofizjologii Starzenia i Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

*autor korespondencyjny: kksiazek@ump.edu.pl

Współczesne, a przede wszystkim nowoczesne badania naukowe wymagają dla potwierdzenia wiarygodności i uniwersalności uzyskiwanych wyników, prowadzenia doświadczeń i analiz na możliwie najszerszym spektrum poziomów organizacji ustroju. Takie podejście zapewnia warsztat badawczy uwzględniający badania molekularne i submolekularne, testy na modelach komórkowych (najlepiej w układzie 3D) oraz badania na organizmach żywych. W tym ostatnim kontekście, badania na zwierzętach, pomimo rosnącej biurokratyzacji i prawnego, stopniowego zniechęcania naukowców do planowania tego typu doświadczeń, badania na zwierzętach laboratoryjnych są nadal najlepszym sposobem walidacji odkryć dokonywanych w badaniach przedklinicznych *in vitro*. Model mysi jest jednym z najbardziej zasłużonych systemów badawczych *in vivo*, szczególnie w obszarze onkologii. Niniejszy wykład poświęcony jest przedstawieniu najciekawszych wątków badawczych i odkryć w zakresie badań nad rakiem jajnika, które współczesna wiedza zawdzięcza eksperymentom na myszach. Wśród poruszonych zagadnień będą kwestie związane z pochodzeniem komórek raka jajnika,

genetycznymi podstawami różnic w agresywności jego poszczególnych histotypów, testom kandydatów na leki oraz patomechanizmom rozwoju przerzutów dootrzewnowych, ze szczególnym uwzględnieniem roli komórek starych.

Słowa kluczowe: ksonoprzeszczepy; myszy laboratoryjne; rak jajnika; terapia nowotworów

The use of the mouse model in the research of the development, progression, and therapy of ovarian cancer

Krzysztof Książek

Department of Pathophysiology of Ageing and Civilization Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

*corresponding author: kksiazek@ump.edu.pl

Modern and, above all, state-of-the-art scientific research requires, in order to confirm the reliability and universality of the results obtained, conducting experiments and analyses on the broadest possible spectrum of the body's organization levels. Such an approach is provided by a research protocols encompassing molecular and submolecular studies, tests on cellular models (preferably 3D), and experiments on living organisms. In the latter context, animal studies, despite the increasing bureaucratization and legal gradual discouragement of scientists from planning such experiments, laboratory animal studies are still the best way to validate discoveries made in preclinical *in vitro* research. The mouse model is one of the most distinguished *in vivo* research systems, especially in the field of oncology. This lecture is dedicated to presenting the most exciting threads and discoveries in the area of ovarian cancer research that modern knowledge owes to mouse experiments. Among the issues covered will be the origin of ovarian cancer cells, the genetic basis of differences in the aggressiveness of its various histotypes, drug candidate testing, and the pathomechanisms of the development of peritoneal metastasis, with particular emphasis on the role of senescent cells.

Keywords: xenografts; laboratory mice; ovarian cancer; cancer therapy

44

Określenie możliwego potencjału wielocelowego nowych ligandów receptorów H_3 histaminowych

Kamil J. Kuder*, Angelika Łukasik, Dorota Łażewska, Jadwiga Handzlik

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Medyczna 9, 30-688 Kraków

*autor korespondencyjny: kamil.kuder@uj.edu.pl

Współczesne podejścia do projektowania leków coraz częściej uwzględniają złożoność molekularnych patomechanizmów chorób, dlatego też skupiają się na opracowaniu ligandów, które mogłyby oddziaływać z wieloma celami biologicznymi. Takie rozwiązania są poszukiwane w leczeniu m.in. schorzeń neurodegeneracyjnych, takich jak m.in. choroba Alzheimera, Parkinsona. Doskonałym przykładem mogą tu posłużyć ligandy receptorów H_3 histaminowych, które dodatkowo zwiększają ilość krążących neuroprzekaźników poprzez blokowanie MAO i esteraz [1].

W świetle naszych wcześniejszych badań [2,3], celem niniejszej pracy była ocena ewentualnego potencjału farmakologicznego otrzymanej biblioteki nowych ligandów o spodziewanej aktywności wobec receptorów H_3 histaminowych w grupach pochodnych piperydyny i 2-metylopirolidyny. W obszarze arbitralnym natomiast, ligandy zawierały fragmenty strukturalne, które mogą warunkować dodatkową aktywność wobec monoaminooksydaz i/lub esteraz. Nasze badania obejmowały potwierdzenie wybranych i przewidywanie dodatkowych celów biologicznych, określenie podobieństwa badanych struktur do aktywnych ligandów oraz analizę przypuszczalnych interakcji ligand-białko z wykorzystaniem metod dokowania molekularnego. Wyniki badań zostały już (częściowo) potwierdzone *in vitro*.

Słowa kluczowe: receptory H_3 histaminowe, ligandy wielocelowe, MAO, esterazy

Podziękowania: *Badania sfinansowane ze środków statutowych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum – N42/DBS/000298.*

Piśmiennictwo

1. Bautista-Aguilera ÓM, et al. (2017) Angew Chemie – Int Ed 56(41), 12765-12769
2. Łażewska D, et al. (2021) Molecules 26(12):3580
3. Łażewska D, et al. (2020) Eur J Med Chem 207:112743

Determination of possible multi-target properties of novel histamine H_3 receptor ligands

Kamil J. Kuder*, Angelika Łukasik, Dorota Łażewska, Jadwiga Handzlik

Jagiellonian University Medical College in Krakow, Faculty of Pharmacy, Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Medyczna 9, 30-688 Kraków

*corresponding author: kamil.kuder@uj.edu.pl

Contemporary drug design approaches increasingly take into account the complexity of molecular pathomechanisms of disease, and therefore focus on the development of ligands that might interact with multiple biological targets. Such solutions are sought for the treatment of neurodegenerative conditions such as Alzheimer's, Parkinson's disease, among others. An excellent example would be H_3 histamine receptor ligands, which additionally increase circulating neurotransmitters by blocking MAO and esterases [1].

In the light of our previous findings [2,3], the aim of this work was to evaluate the possible pharmacological potential of the obtained library of novel ligands with expected activity towards H_3 histamine receptors in the groups of piperidine and 2-methylpyrrolidine derivatives. In the arbitraty region, the ligands contained structural fragments that might determine additional activity towards monoamine oxidases and/or esterases. Our studies included confirmation of selected / prediction of additional biological targets, determination of similarity of investigated structures to active ligands and analysis of putative ligand-protein interactions using molecular docking methods.

The results of the studies were partlially confirmed *in vitro*.

Keywords: histamine H_3 receptors, multi-target directed ligands, MAO, esterases

Acknowledgements: *This research was financed from the Jagiellonian University Medical College statutory funds – N42/DBS/000298*

References

1. Bautista-Aguilera ÓM, et al. (2017) Angew Chemie – Int Ed 56(41) 12765-12769
2. Łażewska D, et al. (2021) Molecules 26(12):3580
3. Łażewska D, et al. (2020) Eur J Med Chem 207:112743

45

Evidence-Based Medicine (EBM) i Evidence-Based Pharmacy (EBP) w aptekach

Krzysztof Kus[1]*, Tomasz Zaprutko[1], Piotr Ratajczak[1], Anna Paczkowska[1], Dorota Kopciuch[1], Elżbieta Nowakowska[2]

[1] *Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 7, 60-806 Poznań, Polska*

[2] *Zakład Farmakologii i Toksykologii, Instytut Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego, Zielona Góra*

*autor korespondencyjny: kkus@ump.edu.pl

Wstęp. Samo sformułowanie Evidence-Based Medicine (EBM) i porównywalne pojęcie Evidence-Based Pharmacy (EBP) w obszarze aptecznym to wiarygodna i poparta naukowymi dowodami o wysokiej jakości – wiedza, którą można zastosować w praktyce – medycznej czy farmaceutycznej. Od lat dzieje się tak przy użyciu / wykorzystaniu medycznych baz danych (MBD) w różnych obszarach wiedzy medycznej, zaczynając od badań kohortowych, metaanaliz, agregacji danych diagnostycznych, a kończąc na tzw. „case study" (pojedynczym przypadku medycznym). Podejmowanie decyzji na podstawie tylko rzetelnych danych nie jest łatwe – choć wykorzystując EBM / EBP / MBD – jest szybsze i bardziej efektywne, ostatnio również w takich obszarach jak farmacji czy opieka farmaceutyczna.

Cel. Celem badania było określenie potencjału i częstości stosowania MBD w pracy aptecznej.

Metody. Poszerzone badanie przeprowadzone na ok. 350 osobach w formie ankietowej.

Wyniki. W ostatnich latach wskazano, że coraz częściej polscy farmaceuci wykorzystują różnorodne medyczne / farmaceutyczne bazy danych (w tym badanu był to najczęściej Pharmindex.pl, ChPL.com.pl i drWidget.pl) przede wszystkim dla zweryfikowania i uaktualnienia konkretnej informacji o leku oraz sprawdzania potencjalnie istotnej klinicznie interakcji. Najważniejszą korzyścią, która wynika z użycia EBM/EBP/MBD okazało się w realiach aptecznych również najlepsze i najkorzystniejsze dopasowanie leków dla konkretnego pacjenta (bez konieczności wykonania pełnego – profesjonalnego – przeglądu lekowego).

Wnioski. Zasady i idee EBM i PBM w aptekach polskich są coraz bardziej popularne a farmaceuci dostrzegają takie możliwości również jako korzyści dla samego pacjenta jak i całego systemu ochrony zdrowia

Słowa kluczowe: apteka, medyczne bazy danych, Evidence-Based Medicine, Evidence-Based Pharmacy

Evidence-Based Medicine (EBM) and Evidence-Based Pharmacy (EBP) in pharmacies

Krzysztof Kus[1]*, Tomasz Zaprutko[1], Piotr Ratajczak[1], Anna Paczkowska[1], Dorota Kopciuch[1], Elżbieta Nowakowska[2]

[1] *Department of Pharmacoeconomics and Social Pharmacy, Poznan University of Medical Sciences, 7 Rokietnicka Str., 60-806 Poznan, Poland*

[2] *4 Department of Pharmacology and Toxicology Institute of Health Sciences, Collegium Medicum, University of Zielona Gora, Zielona Góra*

*corresponding author: kkus@ump.edu.pl

Background. The exact formulation of Evidence-Based Medicine (EBM) and the similar concept of Evidence-Based Pharmacy (EBP) in the pharmacy area is reliable and supported by scientific evidence of high-quality – knowledge that can be applied in medical or pharmaceutical practice. For years, this has been the case with the use/use of medical databases (MBD) in various areas of medical knowledge, starting with cohort studies, meta-analyses, aggregation of diagnostic data, and ending with the so-called „Case study" (single medical case). Making decisions based only on reliable data is not easy – although using EBM/EBP/MBD – it is faster and more effective, recently also in areas such as pharmacy and pharmaceutical care.

Objectives. The study aimed to determine the potential and frequency of using MBD in pharmacy work.

Methods. An extended survey was conducted on about 350 people in the form of a questionnaire.

Results. In recent years it has been indicated that Polish pharmacists increasingly use various medical/pharmaceutical databases (including the survey it was most often Pharmindex.pl, ChPL.com.pl and drWidget.pl) primarily to verify and update specific information about a drug and checking for potentially clinically significant interactions. The most important benefit, which results from using EBM / EBP / MBD, in pharmacy realities also turned out to be the best and most beneficial adjustment of drugs for a specific patient (without the need to perform a full – professional – drug review).

Conclusion. The principles and ideas of EBM and PBM in Polish pharmacies are becoming increasingly popular, and pharmacists see such opportunities as benefits for the patient and the entire health care system.

Keywords: pharmacy, medical databases, Evidence-Based Medicine, Evidence-Based Pharmacy

46

Nanocząstki PLGA z filmem lipidowym jako nośnik dla honokiolu

Karolina Kustrzyńska*,
Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
60-780 Poznań, ul. Grunwaldzka 6d

*autor korespondencyjny: kustrzynska@gmail.com

Honokiol jest związkiem naturalnym o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, przeciwnowotworowym, antyarytmicznym oraz stosowanym w leczeniu schorzeń neurologicznych. Dzięki wielokierunkowemu działaniu jest interesującą substancją aktywną do zastosowania w leczeniu lub profilaktyce wielu schorzeń. Pomimo licznych zalet, honokiol charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie i niską biodostępnością.

Kopolimer kwasu glikolowego i mlekowego (PLGA) jest dobrze znanym, biokompatybilnym i niskotoksycznym polimerem stosowanym jako nośnik leku. PLGA służy jako matryca do produkcji nanocząstek, które dzięki bardzo małym rozmiarom mogą przenikać przez błony komórkowe i inne bariery biologiczne. Takie systemy dostarczania leków (DDS) mają pewne wady, takie jak krótki okres półtrwania i niski poziom przechodzenia przez ścianę jelita. Dlatego modyfikacje strukturalne, które prowadzą do rozwoju hybrydowego DDS, są częste. Ciekawym podejściem są hybrydowe nanonośniki polimerowo-lipidowe. Zastosowanie powłoki lipidowej pozwala na zmniejszenie tempa degradacji polimeru na skutek napływu wody do rdzenia nanocząstek oraz pozwala na modyfikację powierzchni różnymi ligandami.

Celem badań było opracowanie i scharakteryzowanie nanonośników polimerowo-lipidowych dla honokiolu. Nanocząstki otrzymano metodą odparowania rozpuszczalnika. Podczas tego procesu testowano różne modyfikacje wpływające na właściwości nanonośnika, w tym: stosunek wagowy polimeru do honokiolu, rodzaj rozpuszczalnika, stężenie środka powierzchniowo czynnego, warunki homogenizacji ultradźwiękowej oraz rodzaj polimeru. Dla otrzymanych nanocząstek przeprowadzono analizę morfologiczną, a próbki o najbardziej pożądanych właściwościach poddano liofilizacji do dalszej analizy metodami UV-Vis, FT-IR i DSC. W ostatnim etapie badań wybrane nanocząsteczki pokryto filmem lipidowym.

Każdy ze zmiennych parametrów wpływał na stabilność układu nanocząstek i jego morfologię. Spośród badanych warunków najkorzystniejsze właściwości nanocząstek uzyskano przy stosunku polimeru do honokiolu równym 1:10, stężeniu surfaktantu 2%, ustawieniu homogenizacji w trybie pulsacyjnym i przy zastosowaniu dichlorometanu jako rozpuszczalnika organicznego. Spośród testowanych rodzajów PLGA, Resomer RG 752 S wykazał najwyższy stopień inkorporacji honokiolu. Powlekanie nanocząstek lipidami powodowało zwiększenie wielkości cząstek, polidyspersyjności oraz zmniejszenie potencjału zeta. W przypadku niektórych próbek zaobserwowano drugą frakcję cząstek większych niż 1000 nm.

Honokiol-loaded lipid-coated PLGA nanoparticles

Karolina Kustrzyńska*,
Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny

Department of Pharmaceutical Chemistry,
Poznan University of Medical Sciences,
Grunwaldzka 6, Poznan, Poland

*corresponding author: kustrzynska@gmail.com

Honokiol is a natural compound with the pleiotropic activity which exerts antimicrobial, anticancer, and antiarrhythmic properties and has been used in the treatment of neurological diseases. Due to its multidirectional action, it is an interesting active substance for use in the pharmaceutical field. Despite many advantages of honokiol resulting from its biological activity, it is characterized by poor water solubility and low bioavailability.

A copolymer of glycolic and lactic acid (PLGA) is a well-known, biocompatible, and low-toxic polymer that is used as a drug carrier. PLGA is used as a matrix to produce nanoparticles, which, due to their very small size, can penetrate cell membranes and other biological barriers. Such drug delivery systems (DDS) have some disadvantages, such as low half-life and low passage through the intestinal wall. Therefore, structural modifications that result in hybrid DDS development are frequent. Polymer-lipid hybrid nanocarriers are an interesting approach. The use of a lipid coating allows for reducing the rate of polymer degradation due to the influx of water into the core of nanoparticles and allowing for surface modification with different ligands.

The aim of the work was to develop and characterize polymer-lipid nanocarriers for honokiol. The nanoparticles were obtained by the solvent evaporation method. During this process, different modifications affecting nanocarrier properties, including the weight ratio of the polymer to honokiol, the type of solvent, the surfactant concentration, the ultrasonic homogenization conditions, and the type of polymer were tested. Morphological analysis was performed for the obtained nanoparticles, and the samples with the most desirable properties were subjected to freeze-dried for further analysis using the UV-VIS, FT-IR, and DSC methods. In the last stage of the research, selected nanoparticles were covered with a lipid film.

Each of the variable parameters influenced the stability of the nanoparticle system and its morphology. Among the tested conditions, the most favorable properties of nanoparticles were obtained when a polymer to honokiol ratio was equal to 1:10, the concentration of the surfactant was 2%, the homogenization setting was pulsed mode, and dichloromethane was used as the organic solvent. Among the tested types of PLGA, Resomer RG 752 S showed the highest degree of honokiol incorporation. Coating of nanoparticles with lipids results in increased particle size and polydispersity index, and decreased zeta potential. For some samples, the second fraction of particles larger than 1000 nm was observed.

47

Badania kinetyczne nowych fluoroanalogów kurkuminy

Joanna Kuźmińska[1]*, Weronika Jankowska[1], Agnieszka Sobczak[1], Izabela Muszalska-Kolos[1], Tomasz Gośliński[2], Anna Jelińska[1]

[1] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

[2] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

*autor korespondencyjny: joanna.kuzminska@student.ump.edu.pl

Kurkumina wykazuje wielokierunkowe działanie biologiczne, m.in. aktywność przeciwnowotworową, przeciwbakteryjną i przeciwzapalną, potwierdzoną w licznych badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. Jednakże możliwości zastosowania kurkuminy w lecznictwie są ograniczone w związku z jej słabą biodostępnością.

Celem modyfikacji struktury chemicznej kurkuminy polepszenia jej właściwości fizykochemicznych oraz zwiększenia biodostępności zsyntezowano serię fluoropochodych kurkuminy zawierających ugrupowanie $–BF_2$, stanowiące blokadę ugrupowania 3,5-diketonowego oraz ich odblokowane odpowiedniki.

Do rejestracji zmian stężeń badanych związków i ich potencjalnych produktów rozkładu zastosowano metodę HPLC-RP z detekcją DAD; kolumna Luna 5 µm C18(2) 100 Å 150 x 4,6 mm; temp. kolumny: 35°C; faza ruchoma: **A:** 0,4% kwas octowy, **B:** acetonitryl; 15 min (elucja izokratyczna dla związków JK6 i JK7 A:B, 30:70, dla związków JK2 i JK12 A:B, 40:60), którą uprzednio zwalidowano potwierdzając jej precyzyję, liniowość, dokładność oraz czułość.

Celem niniejszych badań było określenie kinetyki rozkładu 4 fluoroanalogów kurkuminy z zablokowanym ugrupowaniem 3,5-diketonowym, wykazujących aktywność przeciwnowotworową względem dwóch linii nowotworowych pęcherza moczowego: 5637 oraz SCaBER. Badania prowadzono dla wszystkich badanych pochodnych w 0,1 mol/l HCl (pH 1,2) oraz dla dwóch najaktywniejszych związków w buforze octanowym (pH 4,5 oraz 5,5; 0,05 mol/l) i buforze fosforanowym o pH 6,8; 0,05 mol/l. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono, że ich rozkład zachodzi zgodnie z kinetyką reakcji I rzędu względem stężenia substratu. Równolegle obserwowano powstawanie głównego produktu rozkładu związków badanych, produkt ten odpowiadał formie z odblokowaną grupą 3,5-diketonową odpowiedniego związku wyjściowego. Dla każdego badanego związku w odpowiednim środowisku wyznaczono następujące parametry kinetyczne: stałą szybkości reakcji rozkładu (k_r) oraz czas $t_{0,1}$. Szybkość reakcji rozkładu zależała od rodzaju pochodnej a uzyskane stałe szybkości rozkładu badanych związków mieściły się w przedziale od $(6,05 \pm 0,41) \times 10^{-7}$ s^{-1} do $(1,73 \pm 0,03) \times 10^{-5}$ s^{-1}.

Podziękowanie: *Narodowe Centrum Nauki wsparło finansowo te badania (grant nr 2019/35/B/NZ7/01165).*

Kinetic studies of new fluoroanalogues of curcumin

Joanna Kuźmińska[1]*, Weronika Jankowska[1], Agnieszka Sobczak[1], Izabela Muszalska-Kolos[1], Tomasz Gośliński[2], Anna Jelińska[1]

[1] *Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka St., Poznan, Poland*

[2] *Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka St., Poznan, Poland;*

*corresponding author: joanna.kuzminska@student.ump.edu.pl

Curcumin exhibits several biological activities including anticancer, antimicrobial and anti-inflammatory activity, confirmed by numerous *in vitro* and *in vivo* studies. However, the potential for curcumin's therapeutic use is limited due to its poor bioavailability.

In order to modify the chemical structure of curcumin to improve its physicochemical properties and increase its bioavailability, a series of curcumin fluorophores containing the $–BF_2$ grouping, which is a blocker of the 3,5-diketone grouping, and their unblocked counterparts were synthesized.

HPLC-RP with DAD detection was used to record changes in the concentrations of the test compounds and their potential degradation products; Luna 5 µm C18(2) 100 Å 150 x 4.6 mm column; column temp: 35°C; mobile phase: **A:** 0.4% acetic acid, **B:** acetonitrile; 15 min (isocratic elution for compounds JK6 and JK7 A:B, 30:70, for compounds JK2 and JK12 A:B, 40:60), which was previously validated by confirming its precision, linearity, accuracy and sensitivity.

Studies were conducted for all the derivatives tested in 0.1 mol/L HCl (pH 1.2) and for the two most active compounds in acetate buffer (pH 4.5 and 5.5; 0.05 mol/L) and phosphate buffer at pH 6.8; 0.05 mol/L. Based on the experiments, it was determined that their decomposition follows first-order reaction kinetics with respect to substrate concentration. In parallel, the formation of the main decomposition product of the test compounds was observed, this product corresponded to the form with an unblocked 3,5-diketone group of the corresponding starting compound. For each test compound in the corresponding environment, the following kinetic parameters were determined: the decomposition reaction rate constant (k_r) and time $t_{0.1}$. The decomposition reaction rate depended on the type of derivative and the obtained decomposition rate constants of the test compounds ranged from $(6.05 \pm 0.41) \times 10^{-7}$ s^{-1} to $(1.73 \pm 0.03) \times 10^{-5}$ s^{-1}.

Acknowledgements: *The National Science Center financially supported this research (grant no. 2019/35/B/NZ7/01165).*

Badania trwałości nowych fluorowych pochodnych kurkuminy

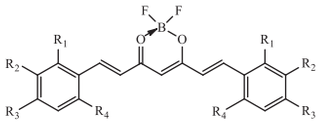
Joanna Kuźmińska[1]*, Paulina Szubska[1], Agnieszka Sobczak[1], Izabela Muszalska-Kolos[1], Tomasz Gośliński[2], Anna Jelińska[1]

[1] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań;*

[2] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań;*

*autor korespondencyjny: joanna.kuzminska@student.ump.edu.pl

Biodostępność kurkuminy ograniczona jest przez jej słabą rozpuszczalność oraz szybki metabolizm, dlatego w celu ich poprawy zsyntezowano serię nowych fluoropochodnych kurkuminy. W niniejszej pracy testom stresowym poddano cztery fluoroanalogi kurkuminy (zawierające w swojej strukturze ugrupowanie $–BF_2$; Ryc. 1) wykazujące aktywność przeciwnowotworową wobec dwóch linii nowotworowych pęcherza moczowego: 5637 i SCaBER, oraz ich cztery analogi z odblokowaną grupą 3,5-diketonową i kurkuminę jako związek referencyjny.



JK2	JK12	JK6	JK7
R_1 -F	R_1 -F	R_1 -H	R_1 -H
R_2 -H	R_2 -H	R_2 -F	R_2 -OMe
R_3 -OH	R_3 -OH	R_3 -OMe	R_3 -F
R_4 -H	R_4 -F	R_4 -H	R_4 -H

Ryc. 1. Schemat struktury badanych fluoropochodnych kurkuminy.

Testy stresowe wykonane wg wymogów ICH pozwoliły ocenić podatność badanych substancji na hydrolizę w środowisku obojętnym, kwasowym i zasadowym, rozkład pod wpływem światła (fotodegradacja w roztworze i ciele stałym) oraz utlenianie w środowisku nadtlenku wodoru. Dodatkowo oceniono wpływ temperatury na rozkład substancji w fazie stałej. Do analizy obserwowanych zmian jakościowych i ilościowych wykorzystano technikę wysokosprawnej chromatografii cieczowej HPLC-RP z detekcją UV-VIS. Zastosowano metodę HPLC-RP [kolumna Luna 5 µm C18(2) 100 Å 150 x 4,6 mm; temp. kolumny: 35°C; faza ruchoma: **A:** 0,4% kwas octowy, **B:** acetonitryl; 1,0 ml/min; termostat: 20°C; nastrzyk: 10 µl; czas analizy: 35 min (gradient 0±35 min; A: 0–10 min 50±30%; 10–20 min 30±10%; 2025 min 10±0%; 25–30 min 0±50%; 30–35 min 50%)].

Kurkuminę i jej cztery aktywne pochodne uszeregowano od najmniej do najbardziej stabilnego, w środowisku obojętnym: JK12<JK7<JK2<JK6<<**CUR**; w środowisku kwasowym: JK7<JK6<JK12<CUR<<**JK2**; oraz w środowisku zasadowym: JK7<JK6<CUR<JK2<**JK12**.

Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono, że analizowane związki są podatne na rozkład w środowisku wodnym niezależnie od pH, przy czym w środowisku zasadowym i obojętnym związki z grupą difluoroborylową są bardziej podatne na degradację niż ich analogi z wolną grupą diketonową. Wszystkie badane substancje są fotolabilne w roztworach etanolowych, a bardzo trwałe lub praktycznie trwałe w środowisku czynnika utleniającego.

Podziękowania: *Narodowe Centrum Nauki wsparło finansowo te badania (grant nr 2019/35/B/NZ7/01165).*

Stability studies of new fluoro curcumin derivatives

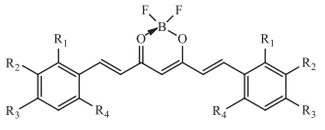
Joanna Kuźmińska[1]*, Paulina Szubska[1], Agnieszka Sobczak[1], Izabela Muszalska-Kolos[1], Tomasz Gośliński[2], Anna Jelińska[1]

[1] *Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka St., Poznan, Poland*

[2] *Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka St., Poznan, Poland;*

*corresponding author: joanna.kuzminska@student.ump.edu.pl

The bioavailability of curcumin is limited by its poor solubility and rapid metabolism, so a series of new curcumin fluoroanalogues have been synthesized to improve them. In the present study, four curcumin fluoroanalogues (containing the -BF2 grouping in their structure; Fig. 1) showing anticancer activity against two bladder cancer lines were subjected to stress tests: 5637 and SCaBER, and their four analogs with an unblocked 3,5-diketone group and curcumin as a reference compound.



JK2	JK12	JK6	JK7
R_1 -F	R_1 -F	R_1 -H	R_1 -H
R_2 -H	R_2 -H	R_2 -F	R_2 -OMe
R_3 -OH	R_3 -OH	R_3 -OMe	R_3 -F
R_4 -H	R_4 -F	R_4 -H	R_4 -H

Fig. 1. Chemical structure of the selected, tested fluorocarbons of curcumin

Stress tests performed according to ICH requirements allowed us to assess the susceptibility of the tested substances to hydrolysis in neutral, acidic and basic environments, decomposition under light (photodegradation in solution and solid) and oxidation in hydrogen peroxide environment. In addition, the effect of temperature on the decomposition of substances in the solid phase was evaluated High-performance liquid chromatography technique HPLCRP with UV-VIS detection was used to analyze the observed qualitative and quantitative changes. The following parameters were applied: Luna 5 µm C18(2) 100 Å 150 x 4.6 mm column; column temp: 35°C; mobile phase: A: 0.4% acetic acid, B: acetonitrile; 1.0 ml/min; thermostat: 20°C; injection: 10 µl; analysis time: 35 min (gradient 0±35 min; A: 0–10 min 50±30%; 10–20 min 30±10%; 20–25 min 10±0%; 25–30 min 0±50%; 30–35 min 50%)].

Curcumin and its four active derivatives were ranked from least to most stable, in an neutral environment: JK12<JK7<JK2<JK6<<CUR; in acidic medium: JK7<JK6<JK12<CUR<<JK2; and in an alkaline environment: JK7<JK6<CUR<JK2<JK12.

Based on the study, it was determined that the analyzed compounds are susceptible to decomposition in aqueous environments regardless of pH. In alkaline and neutral environments, compounds with a difluoroboryl group are

more susceptible to degradation than their analogs with a free diketone group. All the substances tested are photolabile in ethanol solutions, and very stable or practically stable in the presence of the oxidative factor.

Acknowledgements: *The National Science Center financially supported this research (grant no. 2019/35/B/NZ7/01165).*

49

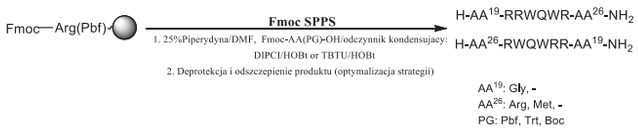
Synteza liniowych analogów fragmentu laktoferycyny i ich retro-analogów

Monika Lahutta*, Sylwia Różańska, Anita Kornicka

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

*autor korespondencyjny: monika.lahutta@gumed.edu.pl

Laktoferycyna B (LfcinB) jest fragmentem peptydowym pochodzenia naturalnego, złożonym z 25 reszt aminokwasowych, wyizolowanym w wyniku proteolitycznego rozpadu laktoferyny bydlęcej. LfcinB uczestniczy w odpowiedzi immunologicznej kontrolując przebieg reakcji zapalnej. Jej wielokierunkowe działanie obejmuje aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, jak również przeciwnowotworową.[1] Na przełomie ostatnich lat krótsze fragmenty peptydowe pochodzące z laktoferycyny stały się przedmiotem szerokiego zainteresowania. Fragmenty ^{20}RRWQWR^{25} (LfcinB6) i ^{20}RRWQWRMKKLG^{30} stanowią struktury wyjściowe do dalszych modyfikacji o aktywności cytotoksycznej w stosunku do komórek nowotworu, tj. białaczki, raka gruczołowo-płaskonabłonkowego czy piersi.[2] Obiektem prowadzonych przez nas badań jest heksapeptyd (LfcinB6) zidentyfikowany jako najmniejszy fragment przeciwdrobnoustrojowy, wykazujący aktywność przeciwnowotworową przy zachowaniu wysokiej selektywności w stosunku do komórek fibroblastów skórnych.[2] Z uwagi na krótki okres półtrwania heksapeptydu, wynoszący 30 minut, ważne stało się otrzymanie jego nowych analogów, odpornych na proteolityczny rozpad.[3] Liczne modyfikacje łańcucha peptydowego (tj. cyklizacja, modyfikacja *N*- i *C*-końca peptydu) czy zamykanie w liposferach poprawiły okres półtrwania w organizmie i aktywność biologiczną. Badania z ostatnich lat udowodniły, że tworzenie retro-analogów może znacznie zwiększyć aktywność biologiczną i stabilność naturalnych sekwencji aminokwasowych. Kontynuując działania, celem obecnie prowadzonych prac stało się otrzymanie liniowych analogów LfcinB6 oraz ich amidowych retro-analogów. Modyfikacje łańcucha peptydowego zakładały wprowadzenie dodatkowej reszty aminokwasowej, tj. Gly, Arg, Met. Peptydy zostały otrzymane na fazie stałej (SPPS, ang. *Solid Phase Peptide Synthesis*) z wykorzystaniem strategii Fmoc. Nowe analogi LfcinB6 oczyszczono i scharakteryzowano z użyciem technik spektroskopowych (ESI-MS, MALDI-TOF), jak i analitycznych (RP-HPLC).



Słowa kluczowe: laktoferycyna B; LfcinB6; peptydy; retro-LfcinB6; synteza na fazie stałej

Piśmiennictwo

1. Yamauchi, K., et al. (1993). Antibacterial activity of lactoferrin and a pepsin-derived lactoferrin peptide fragment. Infect. Immun. 61(2):719-728.
2. Richardson, A., et al. (2009). Intracellular delivery of bovine lactoferricin's antimicrobial core (RRWQWR) kills T-leukemia cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 388(4), 736–741.
3. Mathur, D., et al. (2016). PEPlife: A Repository of the Half-life of Peptides. Scientific Reports,6(1).

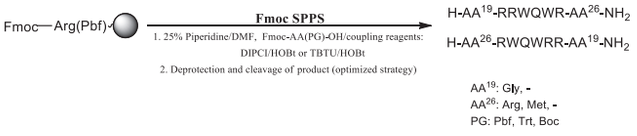
Synthesis of linear lactoferricin fragment analogues and their retroanalogues

Monika Lahutta*, Sylwia Różańska, Anita Kornicka

Department of Chemical Technology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdansk, Poland

*corresponding author: monika.lahutta@gumed.edu.pl

Bovine Lactoferricin (LfcinB) is a 25-amino acid peptide of natural origin, isolated by proteolytic digestion of bovine lactoferrin (bLf). LfcinB has been shown to be involved in immune response, modulating of inflammation. Its multidirectional action includes antibacterial, antivirus and anticancer activity.[1] However, numerous short peptides derived from LfcinB have attracted wide interest in recent years. Both fragments (LfcinB6) ^{20}RRWQWR^{25} and ^{20}RRWQWRMKKLG^{30} provide a key motif for structural modifications, that exhibit cytotoxic activity against leukemia cell lines, oral squamous cell carcinoma, breast cancer cells.[2] The object of our study is hexapeptide (LfcinB6) identified as the smallest antimicrobial motif that possess as well anticancer activity, while maintaining high selectivity against skin fibroblasts.[2] However, the peptide has short half life *in vivo* (30 minutes).[3] Therefore, it is important to synthesize new analogues of LfcinB6, which are more resistant to proteolytic degradation. Numerous different modifications of peptide chain (cyclization, *N*- and *C*-terminal modifications of peptide) or other methodologies like peptide loaded lipospheres, that extent half life in the body and improve biological activity, have been reported. Interesingly, recent research has proven that retropeptides significantly surpass natural peptides in both stability and activity. Continuing the investigation, the aim of our study is to synthesize new linear analogues of LfcinB6 and amidated retro-analogues. Modification of peptide chain was based on the introduction of additional amino acids such as Gly, Arg, Met. The peptides were synthesized by a solid-phase method (SPPS) using the standard Fmoc strategy. The new LfcinB6 fragment analogues were purified and characterized using spectroscopic (ESI-MS, MALDI-TOF) as well as analytical (RP-HPLC) techniques.



Keywords: Lactoferricin B; LfcinB6; peptides; retro-LfcinB6; solid-phase synthesis

References

1. Yamauchi, K., et al. (1993). Antibacterial activity of lactoferrin and a pepsin-derived lactoferrin peptide fragment. Infect. Immun. 61(2):719-728.

2. Richardson, A., et al. (2009). Intracellular delivery of bovine lactoferricin's antimicrobial core (RRWQWR) kills T-leukemia cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 388(4), 736–741.
3. Mathur, D., et al. (2016). PEPlife: A Repository of the Half-life of Peptides. Scientific Reports,6(1).

50

Benzofenony – wielocelowe ligandy o potencjalnym zastosowaniu w terapii choroby Alzheimera

D. Łażewska[1]*, J. Godyń[2], P. Zaręba[2], D. Reiner-Link[3], A. Frank[3], A. Więckowska[2], M. Bajda[2], H. Stark[3], B. Malawska[2], K. Kieć-Kononowicz[1]

[1] *Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

[2] *Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

[3] *Institute of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Heinrich Heine University Duesseldorf, Universitaetsstr. 1, 40225 Duesseldorf, Germany*

*autor korespondencyjny: dorota.lazewska@uj.edu.pl

Choroba Alzheimera (AD) jest schorzeniem neurodegeneracyjnym, w którym zaburzenia poznawcze i utrata pamięci są szczególnie związane z postępującym uszkodzeniem neurotransmisji cholinergicznej i obniżonym poziomem acetylocholiny (ACh). Receptory H_3 histaminowe (H_3Rs) występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym i biorą udział w regulacji wydzielania histaminy i innych neuroprzekaźników, takich jak ACh, dopamina itp.

Zahamowanie enzymów degradujących ACh, tj. acetylo- (AChE) i/lub butyrylocholinoesterazy (BuChE) oraz blokada receptorów H_3R może prowadzić do zwiększenia neurotransmisji cholinergicznej w mózgu.

Kontynuując nasze prace związane z poszukiwaniem wielocelowych ligandów receptorów H_3R [1.2], otrzymaliśmy serię pochodnych benzofenonu. Powinowactwo do ludzkich H_3Rs oceniono w teście wiązania radioliganda w komórkach HEK293, a aktywność hamującą cholinesterazę oceniono spektrofotometrycznie metodą Ellmana z użyciem AChE z węgorza elektrycznego i BuChE z surowicy końskiej.

Wszystkie badane ligandy charakteryzowały się dobrym powinowactwem do ludzkich H_3Rs z K_i < 400 nM, ponadto większość z nich posiadała aktywność hamującą AChE i BuChE w zakresie submikromolarnym/mikromolarnym (IC_{50} < 8 μM). Najbardziej obiecującym związkiem okazał się (4-fluorofenyl)(4-((5-(piperydyn-1-ylo)pentyl)oxy)phenyl) metanon (E325) o najwyższym powinowactwie do histaminowych H_3R (K_i = 8 nM), umiarkowanym hamowaniu AChE (IC_{50} = 2,3 μM) i wysokiej zdolności hamowania BuChE (IC_{50} = 172 nM).

Słowa kluczowe: receptory H_3 histaminowe; acetylcholinesteraza; butyrylocholinesteraza; ligandy; inhibitory

Podziękowania: *Badania były częściowo finansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki grant nr DEC 2016/23/B/NZ7/02327 oraz środków statutowych nr. N42/DBS/000300 Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.*

Piśmiennictwo

1. Łażewska, D, et al. (2020). Rational design of new multitarget histamine H3 receptor ligands as potential candidates for treatment of Alzheimer's Disease, Eur. J. Med. Chem. 207, 112743.
2. Godyń, J. et al. (2021) Cyanobiphenyls: Novel H3 receptor ligands with cholinesterase and MAO B inhibitory activity as multitarget compounds for potential treatment of Alzheimer's disease, Bioorg. Chem. 114, 105129.

Benzophenones – multitarget-directed ligands for the potential treatment of Alzheimer's disease

D. Łażewska[1]*, J. Godyń[2], P. Zaręba[2], D. Reiner-Link[3], A. Frank[3], A. Więckowska[2], M. Bajda[2], H. Stark[3], B. Malawska[2], K. Kieć-Kononowicz[1]

[1] *Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Krakow, Poland*

[2] *Department of Physicochemical Drug Analysis, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Krakow, Poland*

[3] *Institute of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Heinrich Heine University Duesseldorf, Universitaetsstr. 1, 40225 Duesseldorf, Germany*

*corresponding author: dorota.lazewska@uj.edu.pl

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder in which cognitive impairment and memory loss are specifically associated with progressive damage to cholinergic neurotransmission and reduced acetylcholine (ACh) levels. Histamine H_3 receptors (H_3Rs) are mainly found in the central nervous system and are involved in the regulation of histamine and other neurotransmitter secretion such as ACh, dopamine, etc. Inhibition of ACh-degrading enzymes, i.e. acetyl- (AChE) and/or butyrylcholinesterase (BuChE), and simultaneous blockade of H_3Rs can lead to increased cholinergic neurotransmission in the brain.

In optimisation of our previous studies related to the search for multitarget-directed H_3Rs ligands [1,2], we have obtained a novel series of benzophenone derivatives. The affinity for human H_3Rs was estimated in a radioligand binding assay in HEK293 cells, and cholinesterase inhibitory activity was estimated spectrophotometrically by the Ellman method using AChE from *electric eel* and BuChE from *horse serum*.

All ligands tested had good affinity at human H_3Rs with K_i values < 400 nM, whereas most of them had inhibitory activity for AChE and BuChE in the low micromolar concentration range or below (IC_{50} values < 8 μM). The most promising compound was (4-fluorophenyl)(4-((5(piperidin-1-yl)pentyl) oxy)phenyl)methanone (E325) with the highest affinity for H_3R (K_i = 8 nM), moderate inhibition of AChE (IC_{50} = 2,300 nM) and high inhibitory activity of BuChE (IC_{50} = 172 nM).

Keywords: histamine H_3 receptor, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, ligands, inhibitors

Acknowledgements: *This research was supported by the National Science Center grant based on decisions No DEC 2016/23/B/NZ7/02327 and by Jagiellonian University Medical College grant no N42/DBS/000300.*

References

1. Łażewska, D, et al. (2020). Rational design of new multitarget histamine H3 receptor ligands as potential candidates for treatment of Alzheimer's Disease, Eur. J. Med. Chem. 207, 112743.

2. Godyń, J. et al. (2021) Cyanobiphenyls: Novel H3 receptor ligands with cholinesterase and MAO B inhibitory activity as multitarget compounds for potential treatment of Alzheimer's disease, Bioorg. Chem. 114, 105129.

51

Targeting the tumour vasculature by water-soluble charged phthalocyanine-based photosensitizers

Miloslav Macháček[1]*, Magdaléna Kozlíková[1], Jan Kollár[2], Marie Halašková[1], Petra Fikrová[3], Petr Zimčík[2]

[1] *Department of Biochemical Sciences,*

[2] *Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Analysis,*

[3] *Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic*

*corresponding author: machamil@faf.cuni.cz

Photodynamic therapy (PDT) is defined by three main components – light, photosensitizer (PS) and oxygen – each virtually nontoxic on its own, but together inducing oxidative stress. In principle, light of appropriate wavelength is absorbed by PS that can transfer the energy to molecular oxygen, leading to the formation of singlet oxygen, which is highly reactive and short-lived and thus its diffusion is limited to its site of origin.[1] PDT uses irradiation after the PS reaches its maximum concentration in tumour tissue. On the other hand, in vascular targeted PDT (VTP), PS is activated while being still in the lumen of the vessels or in endothelial cells. Due to the short lifetime of singlet oxygen, the damage is limited to endothelium and vessel wall and leads to the formation of thrombi and/or vascular collapse.[2] Currently, VTP is employed in clinical practice for the treatment of age-related macular degeneration (verteporfin) and localized prostate cancer (padeliporfin).

In our study, we present (aza)phthalocyanines bearing either cationic or anionic moieties. These compounds prove themselves as highly efficient *in vitro* against several malignant cell lines.[3] Considering their properties, selected water-soluble PSs (hydrophilic and amphiphilic derivatives) were investigated for their potential VTP activity. In classical 2D cell cultures, all compounds further prove their photodynamic activity under different conditions against malignant (HeLa, CT26) and non-malignant endothelial (EA.hy926, HUVEC) cell lines. It is worth mentioning, that studies on HUVEC cells shown that this VTP treatment is inducing oxidative stress (HMOX) and inflammation (PTGS2) together with the activation of ENG (antiangiogenic effect) and KLF6 (tumour suppressor) genes. Interestingly, while we did not observe such positive effect using 3D spheroids, very promising results were observed using *in vivo* tumour-bearing mouse model. VTP is able to induce complete tumour eradication withing few days even in low doses of PS (up to hundreds of nmol/kg range).

Acknowledgements: *This research was funded by Czech Science Foundation [19-14758Y].*

References

1. Agostinis P., et al. (2011). Photodynamic Therapy of Cancer: An Update. CA-Cancer J Clin. 61(4), 250-281
2. Abels C., (2004) Targeting of the vascular system of solid tumours by photodynamic therapy (PDT). Photochem Photobiol Sci. 3(8),765-771
3. Kollar J., Machacek M., et al. (2020) Cationic versus Anionic Phthalocyanines for Photodynamic Therapy: What a Difference the Charge Makes. J.Med.Chem. 63(14), 7616-7632

52

Onkogenna rola ZNF714 w komórkach raka płuca

Marta Machnik[1,2], Joanna Sobocińska[3], Sara Molenda[1,2], Mariusz Kaczmarek[1,2],Urszula Oleksiewicz[1,2]*

[1] *Zakład Immunologii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań, Polska*

[2] *Zakład Diagnostyki I Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15,61-866 Poznań, Polska*

[3] *Wydział Nauk, Szkoła Nauk Farmaceutycznych/ISPSO Uniwersytet Genewski*

*autor korespondencyjny: u.oleksiewicz@gmail.com

Rak płuc jest nowotworem o najwyższym wskaźniku nowych zachorowań i śmiertelności na świecie. Komórki nowotworowe modyfikują kluczowe szlaki sygnałowe, co umożliwia im nabycie cech onkogennych. Białko ZNF714 może działać jako nowy onkogen zaangażowany w rozwój i progresję raka płuca. Wykazaliśmy, że ZNF714, czynnik transkrypcyjny należący do rodziny białek KRAB-ZNF, ulega podwyższonej ekspresji w wielu typach nowotworów. Co ciekawe, nasze poprzednie badania wskazują, że ZNF714 ulega podwyższonej ekspresji podczas reprogramowania fibroblastów do komórek iPS, co sugeruje jego rolę w biologii komórek macierzystych, będących również częścią heterogennej populacji komórek nowotworowych. W zgodzie z tymi doniesieniami, zaobserwowaliśmy, że po wyciszeniu ekspresji ZNF714 w komórkach raka płuca następuje spadek aktywności ALDH1. Ponadto potwierdziliśmy nadekspresję ZNF714 w tkankach raka płuca i panelu linii komórkowych. Niska ekspresja ZNF714 prowadzi do zmniejszenia proliferacji, zatrzymania cyklu komórkowego i tendencji do zwiększonej apoptozy w liniach komórkowych raka płuca. Ponadto komórki o obniżonej ekspresji ZNF714 wykazują obniżony potencjał migracyjny i inwazyjny. W przeciwieństwie, nadekspresja ZNF714 skutkuje zwiększoną proliferacją, migracją i inwazyjnością. Makroskopowo komórki z wyciszoną ekspresją ZNF714 cechują się zmienioną morfologią po traktowaniu trypsyną. Są mniejsze, mniej żywotne i potrzebują więcej czasu na opłaszczenie powierzchni płytki, co sugeruje osłabienie potencjału adhezyjnego. Profilowanie transkryptomowe komórek z wyciszaniem ZNF714 wykazało zmniejszoną ekspresję genów zaangażowanych w adhezję komórek, organizację macierzy zewnątrzkomórkowej, proliferację komórek i chemotaksję. Z drugiej strony wyciszenie ZNF714 spowodowało zwiększenie ekspresji genów zaangażowanych w pozytywną regulację procesu apoptozy oraz rozwój płuc i nerek. Ponadto zidentyfikowaliśmy kilka genów, które tracą metylację DNA i ulegają nadekspresji przy obniżonej ekspresji ZNF714. Niektóre z tych genów mogą działać jako suresory nowotworów, co wskazuje na prawdopodobną rolę ZNF714 w epigenetycznej represji TSG. Podsumowując, nasze dane wskazują na onkogenny potencjał ZNF714, który wpływa na wzrost, śmierć, ruchliwość, inwazyjność i adhezję komórek raka płuc.

Słowa kluczowe: białka KRAB-ZNFs; rak płuca, onkogeny

Podziękowania: *Ta praca została napisana dzięki wsparciu Narodowego Centrum Nauki: projekt 2015/17/B/NZ2/03689 przyznany dr Urszuli Oleksiewicz oraz projekt 2018/31/D/NZ3/03790 przyznany dr Marcie Machnik.*

An oncogenic role Of ZNF714 in lung cancer cells

Marta Machnik[1,2], Joanna Sobocińska[3], Sara Molenda[1,2], Mariusz Kaczmarek[1,2], Urszula Oleksiewicz[1,2]

[1] *Department of Cancer Immunology, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 8, 60-806 Poznan, Poland*

[2] *Department of Cancer Diagnostics and Immunology, Greater Poland Cancer Centre, 15 Garbary Street, 61-866 Poznan, Poland*

[3] *University of Geneva, Faculty of Sciences, School of Pharmaceutical Sciences/ISPSO*

*corresponding author: u.oleksiewicz@gmail.com

Lung cancer has the highest rate of new cases and mortality in the world. Neoplastic cells modify key signaling pathways, allowing them to acquire oncogenic features. We propose that ZNF714 act as a novel oncogene involved in lung cancer development and progression. ZNF714, a KRAB-ZNF protein family member, is commonly upregulated in multiple tumor types. Interestingly, our previous data indicate that ZNF714 becomes upregulated during fibroblast reprogramming into iPSCs, thus, suggesting ZNF714 role in stem cell biology, a feature characteristic also in the heterogeneous cancer population. In agreement with these findings, we observed that ZNF714 knock-down in lung cancer cells is followed by a decrease in ALDH1 activity. Further, we confirmed ZNF714 overexpression in lung cancer tissue and cell line panel. ZNF714 knock-down led to decreased proliferation, cell cycle arrest, and a trend of increased apoptosis in lung cancer cell lines. Moreover, the cells with reduced ZNF714 expression showed lowered migratory and invasiveness potential. In contrast, ZNF714 overexpression resulted in increased proliferation, migration, and invasiveness. Macroscopically, the cells with silenced ZNF714 expression have different morphology after trypsin treatment. They appear smaller, less viable, and need more time to spread onto the plate surface, suggesting impaired adhesive potential. Transcriptomic profiling of the cells with ZNF714 silencing showed decreased expression of the genes involved in cell adhesion, extracellular matrix organization, cell proliferation, and chemotaxis. On the other hand, ZNF714 silencing resulted in increased expression of the genes involved in positive apoptotic process regulation and lung and kidney development. Moreover, we identified several genes that become unmethylated and overexpressed after ZNF714 knock-down. Some of these genes exert tumor suppressive potential, indicating a plausible role of ZNF714 in the epigenetic repression of TSGs. Overall, the data indicate the oncogenic potential of ZNF714 that impacts the growth, death, motility, invasiveness, and adhesion of lung cancer cells.

Keywords: KRAB-ZNFs; lung cancer, oncogenes

Acknowledgements: *This work was supported by the National Science Centre, Poland: 2015/17/B/NZ2/03689 to Urszula Oleksiewicz and 2018/31/D/NZ3/03790 to Marta Machnik*

53

Badanie składu wybranych produktów pszczelich

Eliza Matuszewska, Jan Matysiak*

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

*autor korespondencyjny: jmatysiak@ump.edu.pl

Produkty pszczele zawierają składniki odżywcze i korzystne dla zdrowia związki bioaktywne, takie jak białka, aminokwasy oraz niezbędne makro- i mikroelementy. Z drugiej strony, te naturalne produkty mogą zawierać alergeny i toksyczne zanieczyszczenia nieorganiczne. Dlatego też, aby zwiększyć bezpieczeństwo terapeutycznego stosowania produktów pszczelich, konieczna jest znajomość wszystkich składników, które wchodzą w ich skład.

W związku z powyższym, niniejsze badanie miało na celu scharakteryzowanie składu oraz aktywności biologicznej wybranych produktów pszczelich. W wyniku przeprowadzonych doświadczeń dokonano proteomicznej analizy składu mleczka pszczelego, pyłku pszczelego i larw pszczelich oraz określono zawartość pierwiastków chemicznych w mleczku pszczelim, pyłku pszczelim i propolisie.

W próbkach mleczka pszczelego zidentyfikowano 86 białek taksonomicznie zaklasyfikowanych do rodzaju pszczół (*Apis* spp). W pyłku pszczelim wykryto 297 unikalnych białek, a w larwach pszczół zidentyfikowano 287 białek z rodzaju *Apis*. We wszystkich produktach zidentyfikowano białka hipotetyczne. Białka te są szczególnie interesujące, ponieważ ich istnienie w produktach pszczelich nie zostało wcześniej potwierdzone doświadczalnie.

Analizy pierwiastkowe propolisu, pyłku pszczelego i mleczka pszczelego wskazały, że poziom makro-, mikroelementów i zanieczyszczeń w produktach pszczelich różni się w zależności od rodzaju produktu. Pszczoły i ich produkty są uważane za czułe wskaźniki antropogenicznego zanieczyszczenia środowiska. Uzyskane wyniki mogą zatem wskazywać na stopień emisji czynników prowadzących do degradacji środowiska. Ponadto, znajomość zawartości zanieczyszczeń mineralnych w produktach pszczelich pozwala na oszacowanie bezpieczeństwa ich doustnego spożycia.

Przeprowadzone badania doprowadziły do identyfikacji nowych białek zawartych w mleczku pszczelim, pyłku pszczelim i w larwach pszczelich. Po raz pierwszy oznaczono również tak szerokie spektrum pierwiastków chemicznych w produktach pszczelich pochodzących z pasieki zlokalizowanej na terenie Wielkopolski.

Słowa kluczowe: proteomika, analiza pierwiastkowa, wybrane produkty pszczele

Podziękowania: *Projekt finansowany ze źródeł Narodowego Centrum Nauki (grant numer 2016/23/D/NZ7/03949).*

Study of the composition of selected bee products

Eliza Matuszewska, Jan Matysiak*

Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka Street 3, 60-806 Poznan, Poland

*corresponding author: jmatysiak@ump.edu.pl

Bee products contain nutrients and health-beneficial bioactive compounds, such as proteins, amino acids and essential macro- and micronutrients. On the other hand, these natural products may contain allergens and toxic inorganic contaminants. Thus, to increase safety of bee products therapeutic usage, it is necessary to know all the components they include.

Therefore, the presented study aimed to characterize selected bee products, focusing on their composition and bioactivity. The experiments resulted in the characterization of the proteomic composition of royal jelly, bee pollen and bee larvae, and determination of the content of chemical elements in royal jelly, bee pollen and propolis.

Proteomic analysis of royal jelly led to the identification of 86 proteins taxonomically classified to *Apis* spp. In bee pollen, 297 unique proteins were detected in honeybee larvae, 287 *Apis* proteins were identified. In all of the products, hypothetical proteins were found. These proteins are of particular interest because their existence in bee products has not previously been confirmed experimentally.

Elemental analyses of propolis, bee pollen, and royal jelly indicated that the levels of macro-, micronutrients and impurities in bee products differ depending on the type of product. Bees and their products are considered sensitive indicators of anthropogenic environmental pollution. The results obtained can therefore indicate the degree of emission of factors leading to environmental degradation. In addition, knowledge of the content of mineral contaminants in bee products makes it possible to estimate the safety of their oral consumption.

The research has led to the identification of new proteins contained in royal jelly, bee pollen and bee larvae. It is also the first time that such a broad spectrum of chemical elements has been quantified in bee products from an apiary located in the Greater Poland region.

Keywords: proteomics, multi-elemental analysis, selected bee products

Acknowledgements: *This project received financial support from the Polish National Science Centre (grant number 2016/23/D/NZ7/03949).*

54

Analiza jednorodności nieprzeterminowanych i przeterminowanych tabletek zawierających nifuroksazyd za pomocą kamery hiperspektralnej

Michał Meisner[1]*, Beata Szulc-Musioł[2], Beata Sarecka-Hujar[1]

[1] *Department of Basic Biomedical Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland*

[2] *Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland*

*autor korespondencyjny: meisnermichal10@gmail.com

Wstęp. Obrazowanie hiperspektralne łączy zalety technik spektroskopowych i obrazowania. Kamera hiperspektralna rejestruje tysiące widm w krótkim czasie, co generuje ogromną ilość danych. Dzięki temu za pomocą jednej analizy możliwe jest przeanalizowanie wielu aspektów badanego obiektu, m.in. informacji chemicznych o jednorodności próbki i przestrzennym rozmieszczeniu składników chemicznych. Celem niniejszej pracy była ocena przydatności obrazowania hiperspektralnego w analizie jednorodności tabletek zawierających nifuroksazyd podczas przechowywania.

Metody. Przeanalizowaliśmy tabletki powlekane zawierające nifuroksazyd (HASCO-LEK S.A., Polska): przeterminowane (n=10; data ważności listopad 2019) i nieprzeterminowane (n=10; data ważności listopad 2024). Dodatkowo, cztery losowo wybrane nieprzeterminowane tabletki z nifuroksazydem były przechowywane w 40°C przez 3 miesiące. Analizę hiperspektralną przeprowadzono przy użyciu kamery hiperspektralnej Specim IQ (Spectral Imaging Ltd., Finlandia). W profilach hiperspektralnych analizowanych tabletek średnia różnica pomiędzy maksymalnym i minimalnym współczynnikiem odbicia odpowiada jednorodności, im większa różnica tym niższa jednorodność. Dane analizowano za pomocą oprogramowania Statistica 13.0.

Wyniki. Zaobserwowaliśmy, że różnica pomiędzy średnią maksymalną i minimalną reflektancją różniła się istotnie między trzema analizowanymi typami tabletek. W analizie posthoc, uzyskano znamienne różnice gdy porównano następujące pary tabletek: tabletki nieprzeterminowane vs tabletki nieprzeterminowane przechowywane w 40°C (średnie różnice: 0,327±0,114 vs 0,254±0,070, odpowiednio; $p<0,001$) oraz tabletki nieprzeterminowane przechowywane w 40°C vs tabletki przeterminowane (średnie różnice: 0,254±0,070 vs 0,304±0,101, odpowiednio; $p<0,001$). Stwierdziliśmy, że jednorodność dystrybucji składników jest porównywalna w przypadku tabletek nieprzeterminowanych i przeterminowanych, jednak była on zaskakująco niższa w porównaniu do tabletek nieprzeterminowanych przechowywanych w temperaturze 40°C.

Wnioski. Analiza hiperspektralna pod kątem jednorodności tabletek zawierających nifuroksazyd wykazała, że parametr ten różnił się istotnie między analizowanymi tabletkami, tj. tabletkami nieprzeterminowanymi, przeterminowanymi i nieprzeterminowanymi przechowywanymi w temperaturze 40°C.

Słowa kluczowe: analiza hiperspektralna; reflektancja; jednorodność tabletek

Finansowanie: *Badania zostały sfinansowane przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (nr projektu PCN-1-097/N/1/F).*

Analysis of homogeneity of unexpired and expired tablets containing nifuroxazide using a hyperspectral camera

Michał Meisner[1]*,
Beata Szulc-Musioł[2], Beata Sarecka-Hujar[1]

[1] Department of Basic Biomedical Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland

[2] Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland

*corresponding author: meisnermichal10@gmail.com

Background. Hyperspectral imaging combines the advantages of spectroscopic and imaging techniques. A hyperspectral camera acquires thousands of spectra in a short time, resulting in what amounts to a huge amount of data. Thus, many aspects with a single analysis can be done, e.g. the simultaneous acquisition of chemical information about heterogeneous samples and the spatial distribution of chemical components. The present study aimed to assess the usefulness of hyperspectral imaging in the analysis of the homogeneity of tablets containing nifuroxazide during storage.

Methods. We analysed expired (n=10; expiration date November 2019) and unexpired (n=10; expiration date November 2024) coating tablets containing nifuroxazide (HASCO-LEK S.A., Poland). Four randomly selected unexpired tablets with nifuroxazide stored at 40°C for 3 months were also analysed. Hyperspectral analysis was performed using hyperspectral camera Specim IQ (Spectral Imaging Ltd., Finland). In the hyperspectral profiles of the analysed tablets, the mean difference between the maximum and minimum reflectance corresponds with the homogeneity, the greater the difference the lower homogeneity. Data were analysed with the use of Statistica 13.0 software.

Results. We observed that the difference between the maximum and minimum reflectance varied significantly between the three analysed types of tablets. In the post-hoc analysis, significant results were observed when the following pairs of tablets were compared: unexpired tablets vs unexpired tablets stored at 40°C (mean differences: 0.327±0.114 vs 0.254±0.070, respectively; $p<0.001$ as well as unexpired tablets stored at 40°C vs expired tablets (mean differences: 0.254±0.070 vs 0.304±0.101, respectively; $p<0.001$). Therefore, the homogeneity of ingredients distribution was similar between the unexpired and expired tablets with nifuroxazide but surprisingly lower than in unexpired tablets with nifuroxazide stored at 40°C.

Conclusion. Hyperspectral analysis in terms of homogeneity of the tablets containing nifuroxazide pointed out that this parameter differed significantly between the analysed tablets, i.e. unexpired, expired, and unexpired tablets stored at 40°C.

Keywords: hyperspectral analysis; reflectance; homogeneity of tablets

Funding: *The research was funded by Medical University of Silesia in Katowice, Poland (project number PCN-1-097/N/1/F).*

55

Analiza stężeń rywaroksabanu w osoczu pacjentów z zakrzepicą żył głębokich

Marta Miecznikowska[1], Julia Kerner[1]*, Łukasz Kruszyna[2], Kornel Pawlak[1], Zuzanna Sołtysiak[1], Michał Smuszkiewicz[1], Joanna Banasiak[1], Marta Karaźniewicz-Łada[1]

[1] Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, Poznań, Polska

[2] Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnątrznaczyniowej, Angiologii i Flebologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Długa 1/2, Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: juliakerner1405@gmail.com

Wstęp. Rywaroksaban jest nowoczesnym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym nie będącym pochodną witaminy K (NOAC). Stosowany jest w profilaktyce i leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jego mechanizm działania polega na wybiórczym i bezpośrednim hamowaniu aktywnego czynnika X. Obecnie do oceny hemostazy oznacza się najczęściej czas protrombinowy (PT), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Jednak testy te nie są odpowiednio czułe i specyficzne do oceny działania przeciwzakrzepowego NOAC [1]. Monitorowanie leczenia rywaroksabanem za pomocą oznaczania stężeń leku we krwi nie jest rutynowo stosowane, jednakże byłoby przydatne do zapewnienia bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii.

Cel badania. Celem badania była ocena stężeń rywaroksabanu w osoczu pacjentów z zakrzepicą żył głębokich.

Materiały i metody. Badaniem objęto 18 pacjentów (10 kobiet i 8 mężczyzn, w wieku 64±13 lat) poradni przyszpitalnej Kliniki Chirurgii Naczyniowej i Wewnątrznaczyniowej, Angiologii i Flebologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, leczonych rywaroksabanem w dawce 1520 mg/dobę. Do oznaczenia stężeń leku w osoczu zastosowano walidowaną metodę UPLC/MSMS.

Wyniki. Stężenia rywaroksabanu oznaczone w osoczu pacjentów mieściły się w zakresie 132617 ng/ml. U sześciu pacjentów wartości stężeń przekraczały górną wartość proponowanego zakresu stężeń terapeutycznych, równą 343 ng/ml [2], co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień u tych osób. Ze względu na przyjmowanie przez pacjentów różnych dawek leku obliczono stężenie rywaroksabanu w stanie stacjonarnym znormalizowane względem przyjętej dawki. Wynosiło ono 16,50±8,5 ng/ml dla kobiet oraz 17,50±7,2 ng/ml dla mężczyzn. Nie stwierdzono korelacji między stężeniem rywaroksabanu w osoczu a wartościami PT, INR, APTT i stężeniem d-dimerów.

Wnioski. Analiza stężeń rywaroksabanu w osoczu pacjentów z zakrzepicą żył głębokich pozwoliła zidentyfikować chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawień, wymagających korekty dawkowania leku.

Słowa kluczowe: rywaroksaban; aktywny czynnik X; terapeutyczne monitorowanie stężeniem; UPLCMS/MS

Piśmiennictwo

1. Favaloro, E.J., Lippi, G. (2012). The new oral anticoagulants and the future of haemostasis labolatory testing. Biochemia Medica. 22, 329-341.

2. Douxfils, J., et al. (2021). 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for LaboratoryMeasurement of Direct Oral Anticoagulants. Thrombosis and Haemostasis. 121, 1008-1020.

Analysis of rivaroxaban plasma concentrations in patients with deep vein thrombosis

Marta Miecznikowska[1], Julia Kerner[1]*, Łukasz Kruszyna[2], Kornel Pawlak[1], Zuzanna Sołtysiak[1], Michał Smuszkiewicz[1], Joanna Banasiak[1], Marta Karaźniewicz-Łada[1]

[1] *Department of Physical Pharmacy and Pharmacokinetic, Poznan University of Medical Sciences, 3 Rokietnicka Street, Poznan, Poland;*

[2] *Department of Vascular and Endovascular Surgery, Angiology and Phlebology, Poznan University of Medical Sciences, 1/2 Długa Street, Poznan, Poland*

*corresponding author: juliakerner1405@gmail.com

Introduction. Rivaroxaban is a novel non-vitamin-K oral anticoagulant (NOAC). The drug is used in the prevention and treatment of deep vein thrombosis. Its mechanism of action involves selective and direct inhibition of active factor X. The most common methods of assessing hemostasis are prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) and activated partial thromboplastin time (APTT). However, these tests are not sufficiently sensitive and specific to assess the anticoagulant effect of NOAC [1]. Monitoring rivaroxaban treatment by determining drug concentrations in the blood is not routinely used. However, it would facilitate the establishment of safe and effective pharmacotherapy.

Aim of the study. The aim of the study was analysis of rivaroxaban plasma concentrations in patients with deep vein thrombosis.

Materials and Methods. In the study, 18 patients were involved (10 women and 8 men, aged 64±13 years) undergoing treatment in the Department of Vascular and Endovascular Surgery, Angiology and Phlebology at Poznan University of Medical Sciences. The patients were taking rivaroxaban 15-20 mg/day. Plasma drug concentrations were analyzed with validated UPLC/MS-MS method.

Results. The determined rivaroxaban concentrations in patients were in the range of 132–617 ng/ml. In six patients, the concentration values exceeded the upper limit 343 ng/ml of the proposed therapeutic concentration range [2] which may lead to an increased risk of bleeding. Because patients received different doses of the drug, steady-state concentration normalized against the rivaroxaban dose was calculated. It was 16.50±8.5 ng/mL for women and 17.50±7.2 ng/mL for men. No correlation between rivaroxaban plasma concentration and PT, INR, APTT and d-dimer levels were determined.

Conclusions. Analysis of rivaroxaban plasma concentrations in patients with deep vein thrombosis identified individuals at increased risk of bleeding who require dose adjustment.

Keywords: rivaroxaban; active factor X; therapeutic drug monitoring; UPLC-MS/MS

References

1. Favaloro, E.J., Lippi, G. (2012). The new oral anticoagulants and the future of haemostasis labolatory testing. Biochemia Medica. 22, 329-341.

2. Douxfils, J., et al. (2021). 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for LaboratoryMeasurement of Direct Oral Anticoagulants. Thrombosis and Haemostasis. 121, 1008-1020.

56

Wpływ sztuk wizualnych na rozwój praktycznych umiejętności zawodowych studentów farmacji

Paulina Misiak[1]*, Magdalena Waszyk-Nowaczyk[2], Marek Simon[1]

[1] *Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*

[2] *Pracownia Farmacji Praktycznej Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*

*autor korespondencyjny: paulina.misiak@ump.edu.pl

Jednym ze sposobów zwiększenia szeroko pojętych kompetencji pracowników medycznych jest ich zaangażowanie zarówno w trakcie zawodowej praktyki jak i w okresie edukacji, w interdyscyplinarne działania z pogranicza dziedzin medycznych i humanistycznych, w tym literatury, malarstwa, fotografii, teatru, muzyki i filmu. Tego typu zajęcia z powodzeniem zostały wprowadzone na uniwersytetach państw takich jak Stany Zjednoczone, Wielka Brytania czy Szwecja, jednak w Polsce nie są rozpowszechnione. W badaniach przeprowadzonych poza granicami naszego kraju dowiedziono skuteczności działań łączących sztukę i edukację medyczną w zakresie zwiększenia empatii i umiejętności komunikacji z pacjentem. Prócz dowiedzionego wpływu na kondycję emocjonalną kontakt ze sztuką okazał się mieć wartość czysto utylitarną w odniesieniu do zadań klinicznych. Zaobserwowano wzrost takich umiejętności jak percepcja przestrzenna, zdolność obserwacji, umiejętność słuchania, umiejętność pracy zespołowej i kreatywność.

Przeprowadzony projekt badawczy realizowany jest od kwietnia 2022 roku i ma na celu zbadanie postaw studentów farmacji wobec użycia sztuki w edukacji medycznej oraz ich osobistego zaangażowania w odbiór sztuki. Analiza ma również wskazać wpływ, jaki w ocenie studentów ma udział w wydarzeniach artystycznych na poszczególne kompetencje. Badanie ankietowe dotychczas objęło ponad 130 studentów farmacji wszystkich lat studiów. Kwestionariusz zawierał 30 pytań. Na podstawie analizy zebranych danych stwierdzono, że zastosowanie sztuk wizualnych w toku edukacji medycznej według zdecydowanej większości studentów może przyczynić się do zwiększenia skuteczności podejmowanych działań edukacyjnych. Takie przekonanie wyraziło 80% badanych. Wyłoniono obszary profesjonalnych cech zawodowych, które pod wpływem kontaktu ze sztuką ulegają zmianom. Spośród wzmacniających się pod wpływem uczestnictwa w wydarzeniach artystycznych studenci wskazywali cechy zarówno z obszaru kompetencji emocjonalnych jak i zdolności perceptywnych. Przeprowadzone badanie pogłębia obecny stan wiedzy odnośnie omawianych zagadnień w realiach polskiego systemu kształcenia. Dalsza część projektu będąca w fazie realizacji obejmuje zaplanowanie i zrealizowanie wydarzenia artystycznego w formie wystawy sztuk wizualnych w przestrzeniach Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz przeprowadzenie ze studentami warsztatów związanych z tematyką wystawy.

Słowa kluczowe: edukacja medyczna; sztuki wizualne; studenci farmacji;

Influence of visual arts on the development of practical professional skills of pharmacy students

Paulina Misiak[1]*,
Magdalena Waszyk-Nowaczyk[2], Marek Simon[1]

[1] *Chair and Department of Pathophysiology, Poznan University of Medical Sciences*

[2] *Pharmacy Practice Division, Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences*

*corresponding author: paulina.misiak@ump.edu.pl

One of the ways to increase the competences of medical staff is their involvement both during professional practice and during education, in interdisciplinary activities from the borderline of medicine and humanities, including in particular literature, painting, photography, theatre, music and film. Such methods have been successfully introduced at universities of many countries, among others in the United States, Great Britain or Sweden, however, they are not widespread in Poland. Studies conducted abroad have shown the effectiveness of methods combining art and science in the area of increasing empathy and communication skills with the patient. Apart from the proven influence on the emotional condition, contact with art turned out to have a purely utilitarian value in relation to clinical tasks. Skills such as spatial perception, observation, listening, teamwork and creativity have increased.

The research project is conducted from April 2022 and is aimed at examining the attitudes of pharmacy students towards the use of art in medical education and their personal involvement in the reception of art. The analysis is also to indicate the impact that, in the opinion of students, participation in artistic events has on individual competences. So far, the survey has covered over 130 pharmacy students of all years of study. The questionnaire contained 30 questions. Based on the analysis of the collected data, it was found that, according to the vast majority of students, the use of visual arts in the course of medical education may contribute to increasing the effectiveness of educational activities. This opinion was expressed by 80% of respondents. Areas of professional traits have been identified, which change under the influence of contact with art. Among those which strengthened as a result of participation in artistic events, the students indicated features both in the area of emotional competences and perceptive abilities. The conducted research deepens the current state of knowledge regarding the discussed issues in the realities of the Polish education system. The further part of the project, which is ongoing, includes the planning and implementation of an artistic event in the form of an exhibition of visual arts in the premises of the Medical University in Poznań and conducting workshops related to the subject of the exhibition with students.

Keywords: medical education; visual arts; pharmacy students;

57

Microbiological monitoring of antibiotic-resistant strains of microorganisms

Svetlana Misiurova[1],
Iryna Tishchenko[2], Viktoriia Propisnova[3]*

[1] *Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str. 27, 61057 Kharkiv, Ukraine*

[2] *Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy, Kulykivska str. 4, 61000 Kharkiv, Ukraine*

[3] *Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka str. 3, 60-806 Poznan, Poland*

*corresponding author: vpropisnova@ump.edu.pl

Antibiotic resistance is considered as one of the biggest problems threatening human health. A clinical pharmacist can actively participate in the prevention of antibiotic resistance and its monitoring, both in outpatient and inpatient sites.

The sensitivity of 213 clinical strains of microorganisms to 27 antibacterial and antifungal drugs was investigated. Research was performed by the disk diffusion method using standard commercial disks (LLC "Aspect", Ukraine) in Muller-Hinton medium (bioMerieux, France) under control of the American Type Culture Collection (ATCC) strains: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212.

The research has demonstrated that the isolated strains of *Staphylococcus spp*. have a high sensitivity to aminoglycosides (96.7%), macrolides (78.3%) and penicillins (63.3%), but are resistant to lincosamides and tetracyclines.

All isolated strains of *Streptococci* manifested high sensitivity to penicillins and cephalosporins, moderate sensitivity to fluoroquinolones, but were resistance to macrolides and lincosamides.

Isolated from urine *Enterococci* strains had moderate resistance to penicillins, tetracyclines, aminoglycosides, nitrofuran derivatives and quinolone II and III generations, but were sensitive to fosfomycin.

It was found that approximately half of the fungi strains were resistant to the polyene derivative nystatin, but showed high sensitivity to systemic azoles.

6 polyresistant strains of microorganisms (2 strains of *S. aureus*, 1 strain of *E. coli*, 3 strains of *P. aeruginosa*), which were resistant to more than 90% of the studied drugs widely used in clinical practice, have been isolated. *P. aeruginosa* was resistant and polyresistant to antibacterial drugs more often than other microorganisms.

The performed research proves that the resistance and polyresistance of clinical strains of microorganisms is an important therapeutic and epidemiological problem, and the monitoring of antibiotic resistance in the hospital and the development of a local formulary of antibiotics with the participation of a clinical pharmacist is one of the available and effective way to solve it.

Keywords: antibiotic resistance, microbiological monitoring, clinical strains of bacteria and fungi.

58

Study of the influence of temperature and duration of storage on indicators of a general blood analysis in patients treated with metamizole

Svetlana Misiurova[1], Viktoriia Propisnova[2]*, Nadia Svid[3]

[1] *Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str. 27, 61057 Kharkiv, Ukraine*

[2] *Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka str. 3, 60-806 Poznan, Poland*

[3] *Clinical Diagnostics Laboratory of the Clinical and Diagnostics Center of the National University of Pharmacy, Pushkinska str. 27, 61057 Kharkiv, Ukraine*

*corresponding author: vpropisnova@ump.edu.pl

Aim. The research goal is to study the influence of external factors (temperature and time of storage of blood samples in vacutainers) on blood count indices in patients taking the analgesicantipyretic metamizole.

Methods. The study was carry out at the Clinical Diagnostics Laboratory of the Clinical and Diagnostics Center of the National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine). Objects are the samples of venous blood in BD Vacutainer® 4 ml (K2EDTA) taken from volunteers, which were self-treated by metamizole to relief headache. Measurements were carried out by hematological analyzer ADVIA 60-CT / Bayer (Germany). The amount of erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin and the differential leukocyte count (lymphocytes, monocytes and granulocytes) were evaluated.

The first measurement of blood samples in vacutainers took place under standard conditions – within an hour after sampling. Subsequent measurements of these samples were performed after 6 and 24 hours of their storage in a refrigerator in accordance with the guidelines for use (temperature 3–7°C) and at room temperature (22–23°C).

Results. Storing blood samples in the refrigerator under recommended temperatures (3–7°C) did not lead to reliable deviations in blood count indices both after 6 hours and after 24 hours.

Likewise, when samples in vacutainers were stored at room temperature, no significant changes were found in the parameters of the blood count after 6 hours.

After 24 hours, slight deviations in the number of platelets within acceptable limits (did not exceed 10%) and significant fluctuations in differential leukocyte count were determined. The number of monocytes increased in 2–3 times and the number of granulocytes decreased respectively.

Conclusion. It is necessary to strictly observe the storage conditions of the samples, when examining the blood of patients who are taking hematotoxic drugs, in particular metamizole. Temperature and time of storage means.

Keywords: blood count, storage conditions, Good Laboratory Practice, drug monitoring.

59

Wpływ jonu metalu centralnego na właściwości ftalocyjanin

Dariusz T. Młynarczyk[1]*, Łukasz Popenda[2], Emil Kolasiński[1], Tomasz Koczorowski[1], Stefan Jurga[2], Tomasz Gośliński[1]

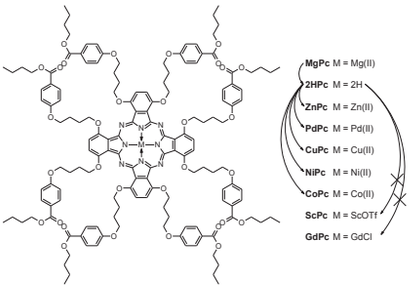
[1] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[2] *Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: mlynarczykd@ump.edu.pl

Ftalocyjaniny to związki makrocykliczne, aza-analogi porfiryn z rozbudowanym pierścieniem aromatycznym. Ich właściwości, takie jak absorpcja światła widzialnego w obszarze czerwonym, zdolność do emisji fluorescencji i generowania reaktywnych form tlenu oraz stabilność chemiczna, czynią je idealnymi kandydatami do zastosowań medycznych jako fotouczulacze w terapii fotodynamicznej oraz jako środki kontrastowe w fotodiagnostyce. Z drugiej strony, właściwości redoks i elektryczne ftalocyjanin zawierających jony metali czynią je odpowiednimi do zastosowania jako czujniki oraz do rozwoju zaawansowanych materiałów elektronicznych. W obu przypadkach jednak rodzaj jonu metalu skompleksowanego w makrocyklicznym rdzeniu ma kluczowy wpływ na właściwości ftalocyjaniny.

W prezentowanej pracy opisano syntezę serii ftalocyjanin podstawionych nieperyferyjnie podstawnikami 4-(4-butoksykarbonylofenoksy)butyloksy. Wstępnie przygotowany kompleks magnezu(II) został zdemetalowany przy użyciu kwasu trifluorooctowego w warunkach gazu obojętnego. Bezmetaliczna pochodna posłużyła jako punkt wyjścia do wprowadzenia do rdzenia makrocyklu odpowiednich jonów metali, mianowicie Pd^{2+}, Zn^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+} i Ni^{2+}. Niestety, próby syntezy kompleksów Gd^{3+} i Sc^{3+} zakończyły się niepowodzeniem, gdyż niemożliwe było ich uzyskanie albo wyizolowanie z mieszanin reakcyjnych. Otrzymane związki scharakteryzowano za pomocą technik spektralnych oraz oceniono i porównano ich właściwości.



Słowa kluczowe: ftalocyjanina; jon metalu; spektroskopia NMR; synteza

Effect of the central metal ion on the properties of phthalocyanines

Dariusz T. Młynarczyk[1]*, Łukasz Popenda[2], Emil Kolasiński[1], Tomasz Koczorowski[1], Stefan Jurga[2], Tomasz Gośliński[1]

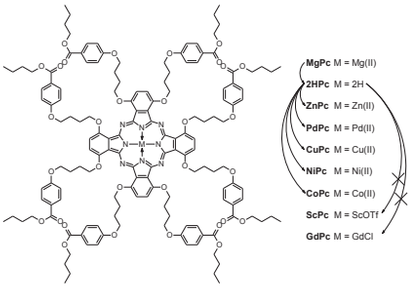
[1] *Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland*

[2] *NanoBioMedical Centre, Adam Mickiewicz University, Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Poland*

*corresponding author: mlynarczykd@ump.edu.pl

Phthalocyanines are macrocyclic compounds, aza-analogs of porphyrins with an expanded aromatic ring. Their properties such as visible light absorption in the red region, ability to emit fluorescence and to generate reactive oxygen species and chemical stability deem them ideal candidates for medical use as photosensitizers in photodynamic therapy and as contrast agents in photodiagnostics. On the other hand, the redox and electrical properties of the metal ion-containing phthalocyanines make them suitable for application as sensors and for development of advanced electronic materials. In both cases however, the type of the metal ion complexed in the macrocyclic core has a crucial effect on the properties of the phthalocyanine.

The study presented herein describes the synthesis of a series of phthalocyanines decorated in their periphery with 4-(4-butoxycarbonylphenoxy)butyloxy moieties. The initially prepared magnesium(II) complex was demetallated using trifluoroacetic acid in inert gas conditions. The metal-free derivative served as a starting point to introduce appropriate metal ion to the macrocyclic core, namely Pd^{2+}, Zn^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}, and Ni^{2+}. Unfortunately, attempts to synthesize Gd^{3+} and Sc^{3+} complexes were unsuccessful, as they either did not form or could not be isolated from the reaction mixtures. The obtained compounds were characterized using spectral techniques and their properties were evaluated and compared.



Keywords: metal ion; NMR spectroscopy; synthesis; phthalocyanine

60

Fotodegradacja zanieczyszczeń farmaceutycznych w świetle widzialnym z użyciem nanocząstek TiO_2 modyfikowanych peryferyjnie podstawionymi ftalocyjaninami

Joanna Musiał[1]*, Dariusz T. Młynarczyk[2], Tomasz Gośliński[2], Beata J. Stanisz[1]

[1] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej,*

[2] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland*

*autor korespondencyjny: joanna.musial@ump.edu.pl

Rosnąca konsumpcja leków oraz ich nieodpowiednia utylizacja w coraz większym stopniu przyczyniają się do zanieczyszczenia środowiska wodnego (1,2). Wiele powszechnie stosowanych substancji leczniczych, jak antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne czy leki przeciwnadciśnieniowe, nie podlega całkowitej eliminacji w oczyszczalniach ścieków, co może prowadzić do zanieczyszczenia wody pitnej i środowiska (3). Celem niniejszych badań było opracowanie nowych materiałów fotokatalitycznych do remediacji wody opartych na tlenku tytanu(IV). TiO_2 jest fotokatalizatorem powszechnie używanym w skali laboratoryjnej, jednak przeszkodą w jego zastosowaniu na skalę przemysłową jest wysoka energia fotoaktywacji – TiO_2 ulega wzbudzeniu tylko pod wpływem światła z zakresu ultrafioletowego (UV). Aby rozwiązać ten problem, powierzchnię TiO_2 zmodyfikowano peryferyjnie podstawionymi ftalocyjaninami – fotosensybilizatorami zdolnymi do absorpcji zarówno światła UV, jak i widzialnego (Vis). Kompozyty przygotowano na drodze: osadzania chemicznego lub syntezy zol-żel metodą hydrotermalną. Aktywność fotokatalityczną materiałów oceniono w testach degradacji leku przeprowadzonych przy użyciu Photocube™ lub w reaktorze złożonym z trzech naczyń zawierających wodny roztwór leku i fotokatalizator. Mieszaniny poddano działaniu światła UV, Vis lub białego. Stężenie leku monitorowano przy użyciu HPLC-DAD. Ponadto scharakteryzowano właściwości fizykochemiczne najbardziej aktywnych materiałów oraz zoptymalizowano warunki eksperymentów fotodegradacyjnych.

Na podstawie wyników fotodegradacji sulfametoksazolu można stwierdzić, że szybkość eliminacji leku zależy od rodzaju grup peryferyjnych ftalocyjaniny i centralnego jonu metalu. Dalsze badania, przeprowadzone z użyciem naproksenu jako modelowego zanieczyszczenia farmaceutycznego, wykazały, że sposób przygotowania kompozytu fotokatalitycznego oraz rodzaj i moc światła mają wpływ na skuteczność fotodegradacji. Ponadto, podczas eksperymentów w warunkach symulowanego światła słonecznego produkty przemiany naproksenu ulegały szybszej degradacji przy użyciu kompozytów ftalocyjanina-TiO_2 niż czystego TiO_2.

Słowa kluczowe: fotodegradacja; fotokataliza; ftalocyjanina; naproksen; tlenek tytanu(IV)

Finansowanie: *Badania finansowano z Małego Grantu Badawczego Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (nr grantu: SDUM-GB30/03/21).*

Piśmiennictwo

1. Lesser, L.E. et al. (2018). Survey of 218 organic contaminants in groundwater derived from the world's largest untreated wastewater irrigation system: Mezquital Valley, Mexico. Chemosphere. 198, 510–521.
2. Adeleye, A. et al. (2022). Abundance, fate, and effects of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments. Journal of Hazardous Materials. 424 (127284).
3. Limbu, Samwel M. et al. (2018). Chronic exposure to low environmental concentrations and legal aquaculture doses of antibiotics cause systemic adverse effects in Nile tilapia and provoke differential human health risk. Environment International. 115, 205-219.

Nano-TiO_2 grafted with peripherally substituted phthalocyanines for photodegradation of pharmaceutical contaminants in visible light

Joanna Musiał[1]*, Dariusz T. Młynarczyk[2], Tomasz Gośliński[2], Beata J. Stanisz[1]

[1] Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry,

[2] Chair and Department of Chemical Technology of Drugs

Faculty of Pharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland

*corresponding author: joanna.musial@ump.edu.pl

Growing consumption of pharmaceuticals and their improper disposal increasingly contribute to the pollution of aqueous environments (1,2). Many commonly used active pharmaceutical ingredients, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics or antihypertensives, are frequently detected not only in wastewater influents but also in effluents, which may lead to the contamination of drinking water (3).

This study aimed to develop new photocatalytic materials for water remediation. Titanium(IV) oxide, a commonly used photocatalyst, requires high photoactivation energy, which can be provided only by ultraviolet-range light. To overcome this issue, the surface of TiO_2 was grafted with peripherally substituted phthalocyanines – photosensitizers capable of absorbing both ultraviolet and visible light. The composites were prepared using two simple and efficient procedures: either chemical deposition or microwave-assisted sol-gel synthesis. The photocatalytic activity of the materials was assessed in drug degradation tests carried out either using Photocube™ or in a reactor composed of three vessels containing an aqueous solution of the drug and the photocatalytic composite. The mixtures were stirred and irradiated with either ultraviolet, visible or white light. Drug concentration throughout the experiment was determined using HPLC-DAD. The physicochemical properties of the most active materials were determined, and the conditions of photodegradation experiments were optimized.

The results of the sulfamethoxazole photocatalytic removal showed that the degradation rates strongly depend on the type of the phthalocyanine peripheral groups and central metal ion. Further experiments, carried out with naproxen as a model contaminant, proved that the method used to prepare the photocatalytic composite, as well as the type and power of the irradiation source, affect the effectiveness of the photodegradation process. Moreover, during the experiments under simulated solar irradiation, naproxen transformation products were degraded faster using phthalocyanine-TiO_2 composites than neat TiO_2.

Keywords: naproxen; photodegradation; photocatalysis; phthalocyanine; titanium dioxide

Acknowledgements: *The authors acknowledge the funding provided by Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland (Grant No SDUM-GB30/03/21).*

References

1. Lesser, L.E. et al. (2018). Survey of 218 organic contaminants in groundwater derived from the world's largest untreated wastewater irrigation system: Mezquital Valley, Mexico. Chemosphere. 198, 510–521.
2. Adeleye, A. et al. (2022). Abundance, fate, and effects of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments. Journal of Hazardous Materials. 424 (127284).
3. Limbu, Samwel M. et al. (2018). Chronic exposure to low environmental concentrations and legal aquaculture doses of antibiotics cause systemic adverse effects in Nile tilapia and provoke differential human health risk. Environment International. 115, 205-219.

61

Synteza skrobi z wolnymi grupami dihydroksyborylowymi dla szybkiego wiązania monosacharydów

Kinga Mylkie*, Paweł Nowak, Marta Ziegler-Borowska

Katedra Chemii Biomedycznej i Polimerów, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Gagarina 7, Toruń, Polska

*autor korespondencyjny: kinga.mylkie@doktorant.umk.pl

Wirusy, mimo stosunkowo prostej budowy, wykształciły wiele mechanizmów ułatwiających im korzystanie ze struktur komórki gospodarza. W procesie tym niezwykle ważną rolę odgrywają białka powierzchniowe, inaczej zwane glikoproteinami otoczki. Glikoproteiny otoczki posiadają silne właściwości immunogenne i pełnią one kluczową rolę w procesie wywoływania zakażeń, np. wirusami z grupy Coronaviridae viruses, wirusa HIV, Eboli, zapalenia wątroby typu C (HCV), Epsteina-Barra i wielu innych wywołujących poważne i nieuleczalne choroby [1]. Znanych jest wiele substancji czynnych o działaniu przeciwwirusowym, jednak w dalszym ciągu poszukuje się tej „uniwersalnej", która skutecznie blokowałaby namnażanie się wirusa dowolnego pochodzenia.

Celem głównym projektu była modyfikacja skrobi, która posiadała wysoce reaktywne grupy funkcyjne zdolne do szybkiego wiązania sacharydów obecnych w glikoproteinach. Pierwszy etap projektu obejmował modyfikację chemiczną skrobi w kierunku wytworzenia skrobi dialdehydowej, a następnie wprowadzenie do jej struktury grup dihydroksyborylowych pochodzących od kwasów boronowych. Otrzymany nowy materiał polimerowy został scharakteryzowany pod względem struktury oraz morfologii powierzchni (analizy ATRFTIR, SEM, TEM, XRD). Za pomocą analizy termograwimetrycznej oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej została określona stabilność termiczna materiału. Zbadany został również charakter hydrofilowy/hydrofobowy modyfikowanej skrobi z wykorzystaniem pomiarów kąta zwilżania. Scharakteryzowany materiał został w kolejny kroku zbadany pod kątem zdolności do wiązania monosacharydów, takich jak glukoza. Ilość związanego monosacharydu określono me-

todą chemiczną przy użyciu kwasu 3,5-dinitrosalicylowego (DNS).

Słowa kluczowe: skrobia; kwasy boronowe; glikoproteiny; monosacharydy

Podziękowanie: *Badania sfinansowano z Grantu Młodych Naukowców (WCh/2022/Zad.13./05.89.)*

Piśmiennictwo

1. Singh A., et al. (2021). Effect of pre-existing diseases on COVID-19 infection and role of new sensors and biomaterials for its detection and treatment. Medical Devices Sensors. e10140

Synthesis of starch with free dihydroxyboryl groups for monosaccharides binding

Kinga Mylkie*, Paweł Nowak, Marta Ziegler-Borowska

Department of Biomedical Chemistry and Polymers, Nicolaus Copernicus University in Torun, Gagarina 7, Torun, Polska

*corresponding author: kinga.mylkie@doktorant.umk.pl

Viruses, despite their relatively simple structure, have developed many mechanisms that facilitate their use of host cell structures. Surface proteins, otherwise known as envelope glycoproteins, play an extremely important role in this process. The envelope glycoproteins have strong immunogenic properties and they play a key role in the process of infections with viruses, for example, Coronaviridae viruses, HIV, Ebola, hepatitis C (HCV), Epstein-Barr and many others, causing serious and incurable diseases [1]. Many active substances are known because of their antiviral activity, but the search for a „universal" one that effectively blocks the multiplication of viruses of any origin is still being sought.

The main goal of the project was to modify starch that wolud have highly reactive functional groups capable of fast binding saccharides which were present in glycoproteins.

The first stage of the project involved the chemical modification of starch to produce dialdehyde starch, and then the introduction dihydroxyboryl groups derived from boronic acids into its structure. The obtained new polymer material was characterized in terms of structure and surface morphology (ATR-FTIR, SEM, TEM, and XRD analyzes). The thermal stability of the material was determined by thermogravimetric analysis and differential scanning calorimetry. The hydrophilic/hydrophobic nature of the modified starch was also investigated by measuring the contact angle. The characterized material was then tested for the ability to bind monosaccharides, such as glucose. The amount of bound monosaccharide was determined chemically using 3,5-dinitrosalicylic acid (DNS).

Keywords: starch; boronic acids; glycoproteins; monosaccharides

Acknowledgement: *The research was financed by the Young Scientists Grant (WCh /2022/ Zad.13 / 05.89.)*

References

1. Singh A., et al. (2021). Effect of pre-existing diseases on COVID-19 infection and role of new sensors and biomaterials for its detection and treatment. Medical Devices Sensors. e10140

62

Synteza hydrazydometyloskrobi z osadzoną doksorubicyną dla selektywnej terapii przeciwnowotworowej

Paweł Nowak*, Kinga Mylkie, Marta Ziegler-Borowska

Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, J. Gagarina 11, Toruń, Polska

*autor korespondencyjny: nowak19981411@wp.pl

Wiązanie hydrazonowe ma zdolność do hydrolizy przy lekko kwaśnym pH, które występuje w komórkach nowotworowych, w przeciwieństwie do pH w komórkach zdrowych. Wykorzystanie tego wiązania w układach transportujących leki przeciwnowotworowe spowoduje uwolnienie substancji aktywnej tylko w dotkniętym obszarze bez uszkadzania zdrowych komórek, co znacząco przyczyni się do zmniejszenia cytotoksyczności ogólnoustrojowej i polepszenia komfortu życia pacjenta podczas terapii [1].

W ramach pracy badawczej skrobię, jako biodegradowalny i biokompatybilny polimer, poddano modyfikacji w celu stworzenia nowoczesnego nośnika leku przeciwnowotworowego opartego na wiązaniu hydrazonowym. Wieloetapowa reakcja doprowadziła do powstania materiału, który ma zdolność wiązania się z grupą karbonylową leków przeciwnowotworowych. Na każdym etapie syntezy materiał został szczegółowo scharakteryzowany poprzez wykonanie widm FTIR-ATR, analizy termicznej, XRD i zdjęć SEM. Lekiem użytym w badaniach była doksorubicyna jako powszechnie znany cytostatyk stosowany w chorobach nowotworowych. W kolejnym etapie badań tak przygotowany układ nośnik-wiązanie hydrazonowe-lek przebadano w roztworach o różnych wartościach pH, imitujących środowiska komórki nowotworowej, zdrowej oraz ich elementów subkomórkowych, pod względem uwalniania leku z nośnika.

Słowa kluczowe: skrobia; wiązania hydrazonowe; nośnik leków przeciwnowotwrowych

Podziękowania: *Autorzy dziękują Centrum Doskonałości UMK „W kierunku medycyny spersonalizowanej" za wsparcie finansowe tych badań.*

Piśmiennitwo

1. Algar, W. R., et al. (2011). The Controlled Display of Biomolecules on Nanoparticles: A Challenge Suited to Bioorthogonal Chemistry. Bioconjugate Chemistry. 22, 825,

Synthesis of hydrazidomethyl starch with doxorubicin for selective anticancer therapy

Paweł Nowak*, Kinga Mylkie, Marta Ziegler-Borowska

Department of Chemistry, Nicolaus Copernicus University, J. Gagarina 11, Torun, Poland

*corresponding author: nowak19981411@wp.pl

The hydrazine bond has the ability to break the bond at a slightly acidic pH that occurs in neoplastic cells, in contrast to the pH in healthy cells, which will result in the release of the active substance only in the affected area without damaging healthy cells. This pH-responsive manner of anti-cancer drug release might assist the quick diffusion of drug from the aci-

dic endosome/lysosome and the intracellular transfer into the nucleus [1].

As part of my research work, I modified starch as a biodegradable and biocompatible polymer in order to create a modern anti-cancer drug carrier based on hydrazine bonds. The multistage modification of starch led to the formation of material, which has the ability to bind with the carbonyl group of anticancer drugs. At each stage of the synthesis, the material has been extensively characterized by making FTIR-ATR spectra, thermal analysis, XRD and electron microscopy photos. The drug used in the research was doxorubicin as a widely known cytostatic used in cancer diseases. In the next stage of the research, the thus prepared carrier-hydrazine bond-drug system was tested in solutions with different pH values in terms of drug release from the carrier.

Keywords: starch; hydrazine bond; anticancer drug carrier.

Acknowledgements: *Authors gratefully acknowledge the UMK Center of Excellence „Towards personalized medicine" for financial support of this research.*

References

1. Algar, W. R., et al. (2011). The Controlled Display of Biomolecules on Nanoparticles: A Challenge Suited to Bioorthogonal Chemistry. Bioconjugate Chemistry. 22, 825,

63

Phthalocyanines as promising red-emitting fluorescence probes for bioimaging and diagnosis

Veronika Novakova[1], Petr Zimcik[1], Miloslav Machacek[2], Lukas Lochman[1]

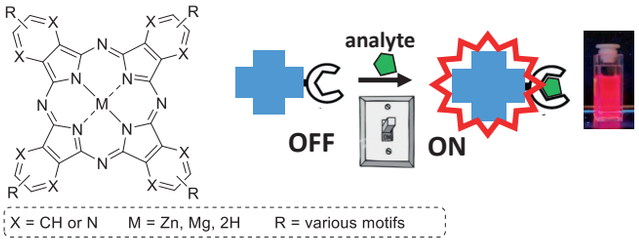
[1] *Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Analysis, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Ak. Heyrovskeho 1203, 500 05, Hradec Kralove, Czech Republic*

[2] *Department of Biochemical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Ak. Heyrovskeho 1203, 500 05, Hradec Kralove, Czech Republic*

*corresponding author: veronika.novakova@faf.cuni.cz

Phthalocyanines and their aza-analogues from the group of tetrapyrazinoporphyrazines are well-known planar macrocycles with straightforward synthesis, interesting spectral and photophysical properties which can be easily tuned according to chosen structural motifs. Thanks to that, they are used in many different fields such as dyes, photosensitizers for photodynamic therapy, and components of dye-sensitized solar cells.[1]

Herein, we will present their impact in the field of red-emitting fluorescence sensors, especially in sensing pH (both acidic and basic)[2], sensing various metal cations[3] and CO_2[4]. Great potential of these derivatives in quantification of biogenic ions as well as in bioimaging will be shown.



Acknowledgements: *This work was supported by the Charles University (PRIMUS/20/SCI/013).*

References

1. Novakova V. et al. (2018), Tetrapyrazinoporphyrazines and Their Metal Derivatives. Part II: Electronic Structure, Electrochemical, Spectral, Photophysical and Other Application Related Properties, Coord. Chem. Rev., 361, 1-73.
2. Cidlina A. et al. (2017), OFF-ON-OFF Red-Emitting Fluorescent Indicators for a Narrow pH Window, Chem.- Eur. J., 23, 8, 1795-1804
3. Lochman L. et al (2019), Red-Emitting Fluorescence Sensors for Metal Cations: The Role of Counteranions and Sensing of SCN− in Biological Materials. ACS Sens., 4, 6, 1552-1559.
4. Lochman L. et al (2017), Red-emitting CO2 sensors with tunable dynamic range based on pHsensitive azaphthalocyanine indicators, Sens. Actuators, B, 2017, 246, 1100-1107.

64

Testowanie aktywności mutagennej nowych pochodnych spirofluorenohydantoiny jako etap badań ADME-Tox

Agnieszka Olejarz-Maciej*, Wawrzyniec Haberek, Jadwiga Handzlik

Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul Medyczna 9, Kraków, Polska

*autor korespondencyjny: agnieszka.olejarz@uj.edu.pl

Mutacja rozumiana jako trwała zmiana w nukleotydowej sekwencji DNA może być przyczyną szeregu chorób genetycznych oraz nowotworowych. W celu wykrycia potencjalnej aktywności mutagennej nowych substancji biologicznie czynnych stosuje się testy genotoksyczności pozwalające na detekcję różnych typów mutacji. Test Amesa (wykorzystujący bakterie test oparty na odwróceniu mutacji) rekomendowany jest przez Europejską Agencję Leków (EMA) jako pierwszy etap w standardowych procedurach testowania właściwości mutagennych małocząsteczkowych substancji o potencjalnym zastosowaniu leczniczym [1].

HW-2 i HW-3 zostały zsyntetyzowane w naszym Zakładzie jako związki o działaniu neuroprotekcyjnym. W celu wykluczenia właściwości mutagennych związki HW-2 i HW-3 zostały przebadane testem Amesa w stężeniu 10 µM. Do testu użyto szczepu bakteryjnego S. typhimurium TA100 (służącego do detekcji mutacji podstawienia par zasad), referencyjnego mutagenu (NQNO 5 µg/ml) oraz DMSO jako kontroli rozpuszczalnika.

Przetestowane związki nie wykazywały właściwości mutagennych w teście i zostały oznaczone jako prawdopodobnie niemutagenne. Jako niewykazujące właściwości mutagennych związki te mogą być dalej rozwijane. W celu skompletowania całej procedury testów genotoksyczności rekomendowanej przez EMA związki powinny zostać jeszcze przebadane testami genotoksyczności w komórkach ssaczych *in vitro* oraz/lub *in vivo*.

Test został przeprowadzony wg protokołu udostępnionego przez dystrybutora zestawu odczynników do testu Amesa. [2].

Szczep bakterii oraz pożywki zakupione zostały w Xenometrix, Allschwill, Szwajcaria.

1-tlenek-4-nitrochinoliny (NQNO) oraz Ampicillina zostały zakupione w Sigma Aldrich, Steinheim, Niemcy. Obliczenia wykonano w arkuszu Excel dostarczonym przez dystrybutora zestawu odczynników (Xenometrix).

Słowa kluczowe: mutagenność, test Amesa, substancje neuroprotekcyjne, pochodne spirofluorenohydantoiny

Podziękowania: *Badania zostały częściowo sfinansowane dzięki grantowi numer N42/DBS/000196 Uniwersytetu Jegiellońskiego Collegium Medicum.*

Piśmiennictwo:

1. European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticalsintended-human-use-step_en.pdf (accessed July 28, 2022).
2. https://www.xenometrix.ch/shop/Ames-MPF-98-100-Aqua

Testing mutagenicity of new spirofluorenehydantoin derivatives as part of ADME-Tox evaluation

Agnieszka Olejarz-Maciej*,
Wawrzyniec Haberek, Jadwiga Handzlik

Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, Kraków, Poland

*corresponding author: agnieszka.olejarz@uj.edu.pl

Mutation is a permanent change in the nucleotide sequence of DNA that can lead to multiple genetic diseases and cancer. To detect compounds that induce genetic damage by various mechanism genotoxicity tests are utilized. Ames assay, which is bacterial reverse gen mutation test, is recommended by European Medicines Agency (EMA) as first step in the standard test battery for genotoxicity of new "small molecule" drug substance [1].

Compounds HW-2 and HW-3 where synthesised in our Department to for the purpose of neuroprotective activity. For the purpose of testing mutagenic properties HW-2 and HW-3 were tested in the AMES assay in concentration 10 µM using S. typhimurium TA100 strain (used for detection of base-pair substitution mutation), along with reference mutagenic compound (NQNO 5 µg/ml) and DMSO as solvent control.

The tested compounds did not show mutagenic properties in the assay conditions and thus were marked as probably not mutagenic. As not mutagenic compounds HW-2 and HW-3 can be further developed. To complete genotoxicity test battery recommended by EMA compounds would be further tested for genotoxicity in mammalian cells *in vitro* and/or *in vivo*.

Assay was performed according to the protocol from the provider of the assay kit [2]. Strain and media were provided by Xenometrix, Allschwill, Switzerland. 4-Nitroquinoline 1oxide (NQNO) and Ampicillin were from Sigma Aldrich, Steinheim, Germany. Calculations were done in prepared Excel file (provided by Xenometrix).

Keywords: mutagenicity, Ames assay, neuroprotective agents, spirofluorenehydantoin derivatives

Acknowledgements: *The research was partially founded by Jagiellonian University Medical College grant no. N42/DBS/000196*

References

1. European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/ich-guideline-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticalsintended-human-use-step_en.pdf (accessed July 28, 2022).
2. https://www.xenometrix.ch/shop/Ames-MPF-98-100-Aqua

65

Biologiczna ocena chalkonów kurkuminoidowych

Dorota Olender*, Katarzyna Sowa-Kasprzak,
Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

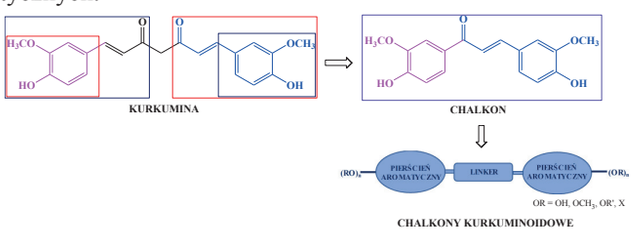
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: dolender@ump.edu.pl

Związki o charakterze chalkonów i kurkuminoidów to naturalne i aktywne struktury. Chalkony (1,3-difenylo-2-propen-1-ony) stanowią jedną z najważniejszych klas flawonoidów, które są intensywnie badane ze względu na szerokie spektrum działania biologicznego, w tym przeciwdrobnoustrojowe, przeciwgrzybicze, przeciwmalaryczne, przeciwwirusowe, przeciwzapalne, antyoksydacyjne, przeciwgruźlicze lub przeciwnowotworowe [1]. Kurkumina (diferuloilometan), najważniejsza z kurkuminoidów, jest najbardziej bioaktywnym składnikiem korzenia *Curcuma longa L*. Wykazuje ona silne zróżnicowane działania biologiczne, w tym działanie przeciwnowotworowe, przeciwalzheimerowskie, przeciwzapalne, przeciwutleniające oraz immunomodulujące [2].

Chemicznie, chalkony i kurkuminoidy są względem siebie analogami strukturalnymi. W szkielecie chalkonów kurkuminoidowych znajdują się dwa pierścienie aromatyczne zawierające różną liczbę grup hydroksylowych i metoksylowych lub ugrupowania halogenowe czy eterowe. Pierścienie fenylowe połączone są trójwęglowym α,β-nienasyconym układem karbonylowym lub łącznikiem o różnej długości ze względu na liczbę atomów węgla, jak również poprzez pierścień fenylowy. Obecność α,β-nienasyconego układu karbonylowego stwarza możliwość modyfikacji struktury i tworzenia nowej klasy chalkonów kurkuminoidowych zawierających w swojej budowie pierścień heterocykliczny.

Oczekuje się, że chalkony kurkuminoidowe łączące cechy strukturalne zarówno chalkonów, jak i kurkuminoidów będą przedmiotem zainteresowania w obszarze nauk farmaceutycznych.



Słowa kluczowe: chalkon; kurkumina; chalkony kurkuminoidowe; aktywność biologiczna

Podziękowania: *Badania częściowo wspierane przez grant Narodowego Centrum Nauki, grant no. 2017/27/N/NZ7/02423*

Piśmiennictwo:

1. Rudrapal, M., et al. (2021). Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics. Molecules. 26, 7177.
2. Fuloria, S., et al. (2022). A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Curcuma longa Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. Front Pharmacol. 13, 820806.

Biological evaluation of urcuminoid chalcones

Dorota Olender*, Katarzyna Sowa-Kasprzak, Anna Pawełczyk, Lucjusz Zaprutko

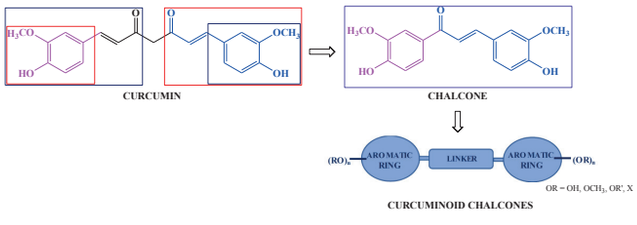
Poznan University of Medical Sciences, Pharmaceutical Faculty, Department of Organic Chemistry, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland

*corresponding author: dolender@ump.edu.pl

Chalcone and curcuminoid type compounds are naturally occurring active structures. Chalcones (1,3-diphenyl-2-propen-1-ones) are one of the most important classes of flavonoids that are extensively investigated due to their broad spectrum of biological activities, including antimicrobial, antifungal, antimalarial, antiviral, anti-inflammatory, antioxidant, antitubercular or anticancer activities [1]. Curcumin (diferuloylmethane), the most important curcrcuminoid, has been the most bioactive constituent of the root of *Curcuma longa L.* It has shown strong different biological activities including anticancer, anti-Alzheimer's, anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory properties [2].

Chemically, chalcones and curcuminoids are structural analogous to each other. In the curcuminoid chalcones scaffold are two aromatic rings with different numbers of hydroxyl and methoxyl groups or a halogen and ether moieties. These phenyl rings are joined by a threecarbon α,β-unsaturated carbonyl system or connected by varying lengths of the linker due to the number of carbon atoms or by the phenyl ring. The presence of the α,β-unsaturated carbonyl system creates the possibility of modifying the chalcone structure and generating a new class of curcuminoid chalcones containing heterocyclic rings.

Curcuminoid chalcones combining the structural features of both chalcones and curcuminoids are expected to be pharmaceutical interest.



Keywords: chalcone; curcumin; curcuminoid chalcones; biological activity

Acknowledgments: *This research was partially supported by the National Science Centre, Poland, grant no. 2017/27/N/NZ7/02423*

References

1. Rudrapal, M., et al. (2021). Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics. Molecules. 26, 7177.
2. Fuloria, S., et al. (2022). A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Curcuma longa Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. Front Pharmacol. 13, 820806.

66

Analiza interakcji lekowych w ramach przeglądu lekowego u pacjentów po zabiegu resekcji żołądka

Filip Otto[1]*, Gabriela Jonaszka[1], Agnieszka Karbownik[1], Siergii Girnyi[2], Maciej Świerblewski[2], Karol Połom[2], Edmund Grześkowiak[1], Edyta Szałek[1]

[1] Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, 60-806 Poznań, ul. Rokietnicka 3, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

[2] Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, 80-217 Gdańsk, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3A, Gdański Uniwersytet Medyczny

*autor korespondencyjny: filip.otto1997@gmail.com

Wprowadzenie. Nowotwór żołądka, pomimo postępującej tendencji spadkowej, wciąż znajduje się w czołówce chorób nowotworowych o wysokim współczynniku zapadalności i śmiertelności – zajmuje w niej kolejno: czwarte i piąte miejsce. O jego wystąpieniu decyduje m.in. infekcja *Helicobacter pylori*, palenie tytoniu, zła dieta a także czynniki genetyczne. Dodatkowo, pacjenci obarczeni są chorobami współistniejącymi, co rzutuje na prowadzoną u nich politerapię i ryzyko wystąpienia interakcji międzylekowych.

Metodologia. Korzystając z bazy *drugs.com*, kart charakterystyki produktów leczniczych oraz doniesień naukowych, dokonana analiza retrospektywna w obrębie grupy pacjentów [n = 15 (gdzie mężczyźni: n = 9, kobiety: n = 6) w wieku 65 ± 8 lat] poddawanych zabiegowi gastrektomii subtotalnej związana była z interakcjami występującymi między lekami przyjmowanymi przewlekle, lekami podawanymi w okresie okołooperacyjnym, a także tymi podawanymi w trakcie zabiegu chirurgicznego. W analizie uwzględnione zostały interakcje o charakterze farmakokinetycznym (enzymatyczne inhibicja, indukcja, ingerencja w aktywność transporterów błonowych, absorpcja z przewodu pokarmowego) jak i farmakodynamicznym (antagonizm, synergizm).

Wyniki. U analizowanych pacjentów zarejestrowano łącznie 240 – zarówno farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych, wśród których 13,2% wykazywało status poważnych. Lekami, które wywoływały największą ich liczbę, były opioidowe leki przeciwbólowe (fentanyl, sufentanyl) – 24,7%, metronidazol – 15,9%, metamizol – 15,4%, diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid) – 15,2%, deksametazon – 9,0%, antybiotyki β-laktamowe (amoksycylina, cefazolina) – 7,5% i enoksaparyna – 6,9%. Potencjalnym wynikiem interakcji przez wymienione leki były między innymi: nasilenie działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy (n = 27) oraz sercowo-naczyniowy (n = 20), zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (n = 6) i zwiększenie toksyczności w obrębie kanalików nerkowych (n = 5).

Wnioski. Pacjenci z nowotworem złośliwym żołądka poddani zabiegowi gastrektomii są grupą narażoną na ryzyko wystąpienia interakcji lekowych. Zmienność lekowa każdego pacjenta powinna stanowić podstawę dla indywidualizacji przebiegu farmakoterapii. Rozwiązanie interakcji może polegać

na obserwacji pacjenta pod kątem wystąpienia działań niepożądanych, monitorowania parametrów biochemicznych, modyfikacji dawkowania lub zastosowanie alternatywnego leku.

Słowa kluczowe: interakcje lekowe, przegląd lekowy, politerapia, gastrektomia

Drug-drug interactions analysis by medication reviews in patiens after gastrectomy

Filip Otto[1]*, Gabriela Jonaszka[1], Agnieszka Karbownik[1], Siergii Girnyi[2], Maciej Świerblewski[2], Karol Połom[2], Edmund Grześkowiak[1], Edyta Szałek[1]

[1] Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, 60-806 Poznań, Rokietnicka Street 3, Poznań University of Medical Sciences, Poland

[2] Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, 80-217 Gdańsk, Marii Skłodowskiej-Curie, Street 3A, Medical University of Gdańsk, Poland

*corresponding author: filip.otto1997@gmail.com

Introduction. Gastric cancer, despite a progressive downward trend, is still among the leading cancers with a high incidence and mortality rate – it ranks fourth and fifth therein, respectively. Its incidence is determined by Helicobacter pylori infection, smoking, poor diet, and also genetic factors, among others. In addition, patients are burdened with comorbidities, which affect their polytherapy and the risk of drug interactions.

Methodology. Using the drugs.com database, drug labels, and scientific reports, a retrospective analysis within a group of patients [n = 15 (males: n = 9, females: n = 6) aged 65 ± 8 years] undergoing subtotal gastrectomy was performed related to interactions occurring between medications taken chronically, medications administered during the perioperative period, and those administered during surgery. Interactions of pharmacokinetic (enzymatic inhibition, induction, interference with the activity of membrane transporters, absorption from the gastrointestinal tract) as well as pharmacodynamic (antagonism, synergism) nature were included in the analysis.

Results. A total of 240 were registered in the analyzed patients, among which 13.2% showed major status. The drugs that caused the highest number of them were opioids (fentanyl, sufentanil) – 24.7%, metronidazole – 15.9%, metamizole – 15.4%, loop diuretics (furosemide, torasemide) – 15.2%, dexamethasone – 9.0%, β-lactam antibiotics (amoxicillin, cefazolin) – 7.5% and enoxaparin – 6.9%. Potential results of interactions by the listed drugs included increased depressant effects on the central nervous system (n = 27) and cardiovascular system (n = 20), water-electrolyte disturbances (n = 6), and increased renal tubular toxicity (n = 5).

Conclusions. Patients with gastric malignancy undergoing gastrectomy are a group at risk for drug interactions. The drug variability of each patient should be the basis for individualizing the course of pharmacotherapy. The solution to interactions may consist of observing the patient for adverse effects, monitoring biochemical parameters, modifying dosage, or using alternative drug.

Keywords: drug-drug interactions; medication reviews; polytherapy; gastrectomy

67

Tiopochodne chalkonów jako inhibitory czynników NF-κB i STAT3 w komórkach raka wątroby

Katarzyna Papierska[1]*, Violetta Krajka-Kuźniak[1], Maciej Kubicki[2]

[1] Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań

[2] Zakład Krystalografii, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań

*autor korespondencyjny: kpapierska@ump.edu.pl

Przewlekłe stany zapalne odgrywają istotną rolę podczas inicjacji oraz przebiegu kancerogenezy i są najczęściej powiązane z nadmierną aktywnością czynników transkrypcyjnych NF-κB oraz STAT3. Kontrolują one bowiem ekspresję genów kodujących białka związane ze stanem zapalnym, proliferacją komórkową i apoptozą [1, 2]. Wcześniejsze badania potwierdziły cytotoksyczne działanie nowych syntetycznych pochodnych chalkonów wobec komórek nowotworowych jelita grubego oraz ich wpływ na ścieżki sygnałowe Nrf2, NF-κB i STAT3 [3].

Postanowiono sprawdzić wpływ syntetycznych pochodnych chalkonów, które okazały się najbardziej aktywne na komórki raka wątroby.

Celem badań była analiza wpływu czterech tiopochodnych chalkonów na aktywację ścieżek sygnałowych NF-κB i STAT3 w komórkach linii HepG2.

W pierwszym etapie oceniono wpływ badanych związków na żywotność komórek wywodzących się z raka wątroby, stosując test cytotoksyczności MTT. Następnie komórki HepG2 potraktowano związkami w stężeniach 5 µM, 15 µM oraz 25 µM. Poziom białka NF-κB, STAT3 i STAT5 we frakcji cytozolowej oznaczono z wykorzystaniem testu immunologicznego opartego na kulkach w aparacie Luminex MAGPIX.

Uzyskane wyniki wykazały, że wszystkie pochodne chalkonów obniżały poziom badanych czynników transkrypcyjnych. Jednak w największym stopniu związek 3-(4-metoksy-3-metylotiofenylo)-1-(3,4,5-trimetoksyfenylo)prop-2-en-1-on zmniejszał poziom kompleksu NFκB p50 i p65. Podobny efekt zaobserwowano dla czynników STAT3 i STAT5 po traktowaniu tą samą pochodną chalkonu.

Podsumowując, uzyskane wyniki stanowią podstawę do dalszych badań *in vivo*, co znacząco potwierdzi możliwości wykorzystania analizowanych pochodnych chalkonów w chemoprewencji i/lub terapii nowotworów wątroby.

Słowa kluczowe: rak wątroby, syntetyczne tiopochodne chalkonów, NF-κB, STAT3

Finansowanie: *Projekt finansowany z grantu badawczego: Miniatura 5 2021/05/X/NZ3/01519 z Narodowego Centrum Nauki*

Piśmiennictwo

1. Rius-Perez, S., et al. (2020). Nuclear factor Kappa B signaling complexes in acute inflammation. Antioxidant & Redox Signaling. 33, 145- 165
2. Lee, C. and Cheung S.T. (2019). STAT3: an emerging therapeutic target for hepatocellular carcinoma. Cancers. 11, 1646

3. Papierska, K. (2020). Poszukiwanie naturalnych i syntetycznych modulatorów ścieżek sygnałowych Nrf2, NF-κB oraz STAT3. Praca doktorska

Chalcone thioderivatives as inhibitors of the transcription factors NF-κB, STAT3 and STAT5 in hepatoma cells

Katarzyna Papierska[1]*,
Violetta Krajka-Kuźniak[1], Maciej Kubicki[2]

[1] *Department of Pharmaceutical Biochemistry, Poznan University of Medical Sciences, Święcickiego 4, 60-781 Poznań, Poland*

[2] *Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University in Poznan, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-712 Poznań, Poland*

*corresponding author: kpapierska@ump.edu.pl

Chronic inflammation plays an essential role during the initiation of carcinogenesis and is associated with the excessive activity of the transcription factors NF-κB and STAT3 [1, 2]. Our early studies have confirmed the cytotoxic effect of the new synthetic chalcone derivatives on colorectal cancer cells and their influence on the signal pathways of Nrf2, NFκB, and STAT3 [3]. It was decided to check the effect of synthetic chalcone derivatives on liver cancer cells, which turned out to be the most active.

The research aimed to analyze the influence of four thioderivatives of chalcones on the activation of NF-κB, STAT3 and STA5 signal pathways in HepG2 cells.

In the first step, the effect of the tested chalcones on the cytotoxicity of liver cancer cells was assessed using the MTT test. In the next step, HepG2 cells were treated with compounds at 5 μM, 15 μM, and 25 μM. The cytosolic level of NF-κB, STAT3, and STAT5 were measured using a bead-based immunoassay on a Luminex MAGPIX Instrument.

The obtained results showed that the all tested chalcones reduced the level of studied transcription factors. However, to the greatest extent, the compound 3-(4-methoxy-3-methylthiophenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl) prop-2-en-1-one decreased the level of NF-κB factor. The similar effect was observed for the level of STAT3 and STAT5 after treatment the same chalcone derivative.

Summing up, observed changes in the investigated signal pathways constitute the basis for further *in vivo* studies, which will significantly confirm the possibility of using the analyzed chalcone derivatives in chemoprevention and/or therapy of liver tumors.

Keywords: liver cancer; synthetic thioderivatives of chalcones; NF-κB; STAT3

Funding: *The project was supported by research grant: Miniatura 5 2021/05/X/NZ3/01519 from the National Science Centre, Poland*

References

1. Rius-Perez, S., et al. (2020). Nuclear factor Kappa B signaling complexes in acute inflammation. Antioxidant & Redox Signaling. 33, 145–165
2. Lee, C. and Cheung S.T. (2019). STAT3: an emerging therapeutic target for hepatocellular carcinoma. Cancers. 11, 1646
3. Papierska, K. (2020) The searching for natural and synthetic modulators of Nrf2, NF-κB and STAT3 signaling pathways. Praca doktorska

Wykorzystanie czekolady jako formy leku i kosmetyku

Anna Pawełczyk*, Alina Cherniienko, Lucjusz Zaprutko

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

*autor korespondencyjny: apaw@ump.edu.pl

Początki wykorzystywania produktów otrzymywanych z owoców drzewa kakaowego sięgają czasu rozwoju kultury Majów. Do Europy zostały one sprowadzone w wyniku wypraw Krzysztofa Kolumba i szybko zdobyły popularność, początkowo jako źródło ekskluzywnego napoju, a później także wytwarzanych z nich słodkich przetworów. Zarówno Majowie jak i Europejczycy dostrzegali korzystny wpływ ziaren kakaowych na funkcjonowanie ludzkiego organizmu. Spożycie napojów kakaowych i wyrobów czekoladowych cały czas systematycznie rośnie. Czekolada, szczególnie ta o dużej zawartości proszku kakaowego, jest obecnie postrzegana jako smakowity wyrób spożywczy wykazujący jednocześnie liczne korzystne działania terapeutyczne [1,2]. Charakteryzuje się ona ponadto całym szeregiem specyficznych cech fizykochemicznych pozwalających wykorzystać ją także jako substancję pomocniczą w procesie wytwarzania wybranych produktów leczniczych i kosmetycznych. Jest ona m.in. doskonałym rozpuszczalnikiem, substancją konsystencjotwórczą, solubilizatorem, dyspergentem, modyfikatorem uwalniania i nośnikiem dla innych składników aktywnych [1]. W odniesieniu do leków dermatologicznych i kosmetyków szczególnego znaczenia nabiera jej zdolność do zmiany stanu skupienia w temperaturze ciała człowieka. We wszystkich zastosowaniach terapeutycznych i kosmetycznych niezwykle ważne stają się jej cechy organoleptyczne: smak, zapach i wygląd. Stanowią one zarówno o pożytkach wynikających z użycia czekolady jak i o pewnych niebezpieczeństwach takiego jej stosowania. Klasycznym przykładem wykorzystania czekolady jako podłoża farmaceutycznego są stosowane od wielu dziesięcioleci, choć dziś już nieco zapomniane, słynne czekoladki przeczyszczające. Obecnie coraz częściej i chętniej wykorzystuje się czekoladę do wytwarzania szerokiej gamy doustnych preparatów pediatrycznych [3,4]. W postaci wyrobów czekoladowych wytwarzane są produkty zawierające paracetamol, ibuprofen, substancje przeciwdrobnoustrojowe, wyciągi ziołowe (głównie przeciwkaszlowe). Opisano także próby wytworzenia czekoladek zawierających chlorfenyraminę, deksametazon, cetyryzynę, albendazol, domperidon oraz cefpodoksym. Leki na bazie czekolady są wytwarzane jako cukierki, kostki, tabletki, fantazyjne figurki [3] i lizaki [4]. Czynione są z powodzeniem próby zastosowania masy czekoladowej do wytwarzania nowych form leków i kosmetyków z wykorzystaniem metody druku 3D.

Oczekiwać można, że pomimo zagrożeń przedawkowaniem, lecznicze wyroby czekoladowe ponownie na stałe zagoszczą w naszych aptekach.

Słowa kluczowe: czekolada; czekoladki lecznicze; postać leku, forma kosmetyku

Piśmiennictwo

1. Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S. (Editors) (2013). Chocolate in Health and Nutrition. Humana Press as a part of Springer.

2. Paoletti R., Poli A., Conti A., Visioli F. (Editors) (2012). Chocolate and Health. Springer.
3. Karavasili Ch., et al. (2020). Pediatric friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs fabricated with extrusion-based 3D printing. Eur. J. Pharm. Sci. 147, 105291.
4. Pawar P.G., Darekar A.B., Saudagar R.B. (2018) Medicated chocolate and lollipops: drug delivery system for pediatric patient. Pharma Sci Monitor 9(1), 677-696.

Chocolate use as a form of medicine and cosmetic

Anna Pawełczyk*, Alina Cherniienko, Lucjusz Zaprutko

Department of Organic Chemistry,
Poznan University of Medical Sciences,
Grunwaldzka Str. 6, 60-780 Poznan, Poland

*corresponding author: apaw@ump.edu.pl

The beginnings of using products obtained from the fruit of the cocoa tree date back to the development of the Mayan culture. They were brought to Europe as a result of Christopher Columbus' expeditions and quickly gained popularity, initially as a main ingredient of an exclusive drink, and thereafter they were used to create sweet culinary products. Both the Mayans and Europeans noticed the beneficial effect of cocoa beans on the functioning of the human body. The consumption of cocoa drinks and chocolate products through the centuries was steadily increasing. Chocolate, and especially chocolate with a high content of cocoa powder, is currently perceived as a tasty food product, simultaneously showing numerous beneficial therapeutic effects [1,2]. Moreover, it is characterized by several specific physicochemical features that allow it to be used also as an excipient in the production process of selected medicinal and cosmetic products. It is i.a. an excellent solvent, consistency-forming substance, solubilizer, dispersant, release modifier and carrier for other active ingredients [1]. Regarding to dermatological drugs and cosmetics, their ability to change the physical state at human body temperature is of particular importance. In all therapeutic and cosmetic applications, its organoleptic features namely taste, smell and appearance become extremely important. They represent both the benefits of chocolate use and certain dangers of its overdosing. A classic example of the use of chocolate as a pharmaceutical vehicle are the famous laxative chocolates that have been used for many decades, although today a little forgotten. Currently, chocolate is used more and more often and willingly to produce a wide range of oral pediatric preparations [3,4]. In the form of different chocolate products are produced pharmaceutics containing paracetamol, ibuprofen, antimicrobial substances, and herbal extracts (mainly antitussive). Attempts to produce chocolates containing chlorphenyramine, dexamethasone, cetirizine, albendazole, domperidone and cefpodoxime have also been described. Chocolate-based medications are made into candies, cubes, bars, tablets, fancy figurines [3], and lollipops [4]. There are successful attempts to use chocolate mass to produce new forms of drugs and cosmetics using the 3D printing method.

It can be expected that, despite the risks of overdosing, medicinal chocolate products will once again be found in our pharmacies for good.

Keywords: chocolate; medicated chocolates; drug form, cosmetic form

References

1. Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S. (Editors) (2013). Chocolate in Health and Nutrition. Humana Press as a part of Springer.
2. Paoletti R., Poli A., Conti A., Visioli F. (Editors) (2012). Chocolate and Health. Springer.
3. Karavasili Ch., et al. (2020). Pediatric friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs fabricated with extrusion-based 3D printing. Eur. J. Pharm. Sci. 147, 105291.
4. Pawar P.G., Darekar A.B., Saudagar R.B. (2018) Medicated chocolate and lollipops: drug delivery system for pediatric patient. Pharma Sci Monitor 9(1), 677-696.

69

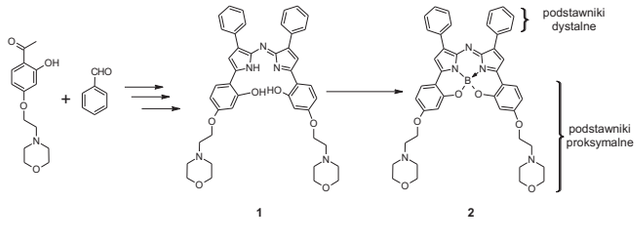
Aza-BODIPY o rozbudowanych podstawnikach proksymalnych – synteza i właściwości fotochemiczne

Aleksandra Pawska*, Michał Kryjewski

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

*autor korespondencyjny: aleksandrapawska@gmail.com

BODIPY (***bo**ron **dipy**rromethene*) i ich analogii – aza-BODIPY to związki intensywnie badane ze względu na ich właściwości fluorescencyjne. Związki te stanowią nową klasę fotouczulaczy, stosowanych w terapii fotodynamicznej (PDT). PDT to skuteczna metoda leczenia wielu chorób, w tym nowotworów. W tej metodzie fotouczulacz (PS) pod wpływem światła o odpowiedniej długości fali generuje reaktywne formy tlenu [1,2].



Ryc. 1. Synteza aza-BODIPY o rozbudowanych podstawnikach proksymalnych

W wyniku kilkuetapowej syntezy uzyskano azadipirometen (**1**, Ryc. 1), który zawiera grupy -OH w pozycjach *orto* podstawników proksymalnych. Następnie przeprowadzono reakcję kompleksowania z użyciem trifluorku boru, uzyskując związek **2**, należący do grupy aza-BODIPY. Charakteryzuje się on absorbcją promieniowania w zakresie bliskiej podczerwieni (λ_{max} > 750 nm), co pożądane jest w PDT.

References

1. Awuah S.G., You Y. Boron dipyrromethene (BODIPY)-based photosensitizers for photodynamic therapy. RSC Advances 2 (2012) 11169
2. Yuan G., O'Shea D.F. Azadipyrromethenes: from traditional dye chemistry to leading edge applications. Chem. Soc. Rev. 45 (2016) 3846

Aza-BODIPY with bulky proximal substituents – synthesis and photochemical properties

Aleksandra Pawska*, Michał Kryjewski

Chair and Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3, 60-806 Poznan, Poland

*corresponding author: aleksandrapawska@gmail.com

BODIPY (***bo**ron **dipy**rromethene*) and their analogues – aza-BODIPY are compounds that are under intense investigation for their fluorescent properties. Moreover, they represent a new class of photosensitizers used in photodynamic therapy (PDT). PDT is an effective treatment for many diseases, including cancer. In this method, a photosensitizer (PS) generates reactive oxygen species when exposed to the appropriate wavelength [1,2].

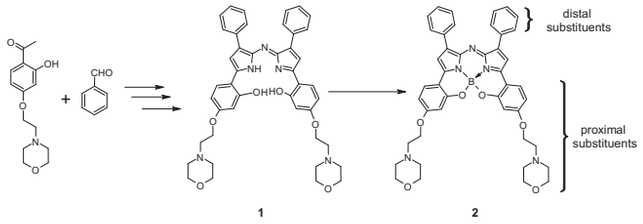


Fig. 1. Synthesis of aza-BODIPY with bulky proximal substituents

Several steps in the synthesis yielded azadipyrromethene (1, Fig. 1), which contains hydroxyl groups at the ortho positions of the proximal substituents. Subsequent complexation reaction using boron trifluoride gave compound 2, which belongs to the aza-BODIPY group. Compound 2 is characterized by absorption of light in the near-infrared range (λ_{max} > 750 nm), which is desirable for PDT.

References

1. Awuah S.G., You Y. Boron dipyrromethene (BODIPY)-based photosensitizers for photodynamic therapy. RSC Advances 2 (2012) 11169
2. Yuan G., O'Shea D.F. Azadipyrromethenes: from traditional dye chemistry to leading edge applications. Chem. Soc. Rev. 45 (2016) 3846

70

Rola starzenia komórkowego w nieczerniakowych nowotworach skóry

Paweł Pazdrowski[1]*, Adriana Polańska[2], Aleksandra Dańczak-Pazdrowska[3], Justyna Gornowicz-Porowska[4], Violetta Krajka-Kuźniak[5], Michał Masternak[6]

[1] Student, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Fredry 10, 61-701 Poznań, Polska

[2] Zakład Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Polska

[3] Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Fredry 10, 61-701 Poznań, Polska

[4] Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry, Rokietnicka 3, 60-806, Poznań, Polska

[5] Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Święcickiego 4, 60-781 Poznań, Polska

[6] Burnett School of Biomedical Sciences, Uniwersytet Centralnej Florydy, Orlando, FL 32827, USA

*autor korespondencyjny: 81639@student.ump.edu.pl

Starzenie komórkowe odgrywa zasadniczą rolę w procesie starzenia się skóry, zwłaszcza związanego ze skórą uszkodzoną przewlekłą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UV, fotostarzenie). Coraz więcej danych wskazuje na jego udział również w skórnej karcynogenezie. Choć wydaje się jednak, że rola starzenia komórkowego w nieczerniakowych nowotworach skóry (nonmelanoma skin cancers, NMSC) nie jest w pełni poznana.

Celem tego plakatu było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat roli starzejących się komórek w NMSC.

Dokonano przeglądu aktualnych danych literaturowych.

Starzejące się komórki wykryto w komórkach zrębu zmian przedinwazyjnych, takich jak rogowacenie słoneczne (będące wskaźnikiem nagromadzonych uszkodzeń skóry wywołanych promieniowaniem UV), podczas gdy w raku płaskonabłonkowym (squamous cell carcinoma, SCC) komórki te identyfikowano rzadko. Opisano ścieżkę sygnałową p38MAPK i p44/p42MAPK odpowiedzialną za promowanie starzenia komórkowego w SCC na modelu zwierzęcym. Brak jest natomiast danych dotyczących raka podstawnokomórkowego, który jest najczęstszym NMSC indukowanym przez promieniowanie UV. W odniesieniu SCC niższe poziomy starzenia komórkowego były związane z gorszym przeżyciem i rokowaniem.

Słowa kluczowe: senescencja; skóra; nowotwory

Skin senescence in non-melanoma skin cancers

Paweł Pazdrowski[1]*, Adriana Polańska[2],
Aleksandra Dańczak-Pazdrowska[3],
Justyna Gornowicz-Porowska[4], Violetta Krajka-Kuźniak[5],
Michał Masternak[6]

[1] *Student, Poznan University of Medical Sciences, Fredry 10, 61-701 Poznan, Poland*

[2] *Department of Dermatology and Venerology, Poznan University of Medical Sciences, 49 Przybyszewski Street, 60-355 Poznan, Poland*

[3] *Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland*

[4] *Department and Division of Practical Cosmetology and Skin Diseases Prophylaxis, 49 Przybyszewski Street, 60-355 Poznan Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3, 60-806 Poznan, Poland*

[5] *Department of Pharmaceutical Biochemistry, Poznan University of Medical Sciences, 4, Święcickiego Street, 60-781 Poznan, Poland*

[6] *Burnett School of Biomedical Sciences, University of Central Florida, Orlando, FL 32827, United States*

*corresponding author: 81639@student.ump.edu.pl

The cellular senescence underlines the pathogenesis of skin aging, especially related to photodamaged skin, although currently more and more data indicate its involvement also in skin carcinogenesis. However its role in non-melanoma skin cancers (NMSC) seems to be inconclusive.

The aim of this poster was to present up to date knowledge on the role of senescent cells in NMSC. Current literature date were reviewed.

Senescent cells were detected within stromal cells of preinvasive lesions such as actinic keratosis (which is an indicator of accumulated skin damage by UV radiation), while in squamous cell carcinoma (SCC) were scarce. p38MAPK and p44/p42MAPK signaling was found to promote cellular senescence in SCC on animal model. There are no data regarding basal cell carcinoma, which is the most common NMSC induced by UV exposition. In regards of SCC lower levels of senescence were associated with poorer survival and prognosis.

Keywords: senescence, skin, cancer

71

Zastosowanie metody Box-Behnken do optymalizacji procesu otrzymywania nanocząstek PLGA zawierających lornoksykam

Julia Piaskowska, Jakub Brzozowski,
Maciej Stawny, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Grunwaldzka 6, Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: mstawny@ump.edu.pl

Lornoksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym charakteryzującym się silnym działaniem przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym. Stosowany jest głównie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz przewlekłej choroby autoimmunologicznej, która wiąże się z długotrwałym stosowaniem środków przeciwzapalnych. Nanocząstki polimerowe są obecnie przedmiotem zainteresowania badaczy jako nowe systemy dostarczania leków. Do ich zalet należy zaliczyć możliwość ukierunkowania terapii i tym samym zminimalizowania ogólnoustrojowych efektów ubocznych. Kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego (PLGA) jest jednym z najczęściej stosowanych materiałów wykorzystywanych do tworzenia nanocząstek ze względu na biokompatybilność, zdolność do zapewnienia kontrolowanego uwalniania oraz niską toksyczność.

Celem pracy było określenie optymalnych parametrów do przygotowania nanocząstek zawierających lornoksykam. Modyfikowano wpływ takich czynników jak stężenie roztworu PVA, czas homogenizacji oraz stosunek leku do PLGA.

Nanocząstki przygotowywano metodą odparowania rozpuszczalnika organicznego, a następnie określono ich morfologię, rozmiar, wskaźnik polidyspersyjności oraz potencjał zeta. Uzyskane liofilizaty scharakteryzowano za pomocą spektroskopii w podczerwieni (FT-IR) i różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), a także opracowano metodę HPLC do ilościowego oznaczania lornoksykamu i określenia wydajności inkorporacji.

Stwierdzono, że możliwa jest modyfikacja właściwości nanocząstek poprzez zmianę warunków ich otrzymywania. Wydłużenie czasu homogenizacji i zastosowanie 2% roztworu PVA powoduje otrzymanie bardziej stabilnego układu o mniejszych rozmiarach cząstek i większej jednorodności ich wielkości. Metoda Box-Behnken pozwoliła na optymalizację nanocząstek zawierających lornoksykam pod względem wielkości cząstek i wskaźnika polidyspersyjności.

Słowa kluczowe: lornoksykam; nanocząstka; PLGA

Applying Box–Behnken design for formulation and optimization of lornoxicam-loaded PLGA nanoparticles

Julia Piaskowska, Jakub Brzozowski,
Maciej Stawny, Anna Jelińska

Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, Poznan, Poland

*corresponding author: mstawny@ump.edu.pl

Lornoxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug characterized by potent antipyretic and anti-inflammatory effects. It is primarily used to treat rheumatoid arthritis, a chronic autoimmune disorder that is associated with the long-term use of antiinflammatory agents. Polymer nanoparticles are currently of interest to researchers as new drug delivery systems. Their advantages include the ability to target therapy and thus minimize systemic side effects. Lactic and glycolic acid copolymer (PLGA) is one of the most commonly used materials for nanoparticles due to its biocompatibility, ability to provide controlled release, and low toxicity.

The aim of this study was to determine the optimal parameters for the preparation of lornoxicam-containing nanoparticles. The influence of factors such as concentration of PVA solution, homogenization time, and the ratio of drug

to PLGA were modified. Nanoparticles were prepared by the organic solvent evaporation method and analyzed for the determination of morphology, size, polydispersity index, and zeta potential. The lyophilizates were characterized using infrared spectroscopy (FT-IR) and differential scanning calorimetry (DSC), and the HPLC method was developed for lornoxicam quantification and calculation of incorporation efficiency.

It was found that it is possible to modify the properties of nanoparticles by changing the conditions of their preparation. Increasing the homogenization time and using a 2% PVA solution results in more stable systems with smaller particle sizes and greater uniformity in size. The Box-Behnken design allowed for optimization of the lornoxicam-loaded nanoparticle in terms of particle size and polydispersity index.

Keywords: lornoxicam; nanoparticle; PLGA

72

Zależności właściwości fluorescencyjnych w stanie stałym od struktury pochodnych *trans*-stilbenu. Wykorzystanie analizy powierzchni Hirshfelda oraz globalnych deskryptorów reaktywności

Natalia Piekuś-Słomka[1], Mariusz Zapadka[1], Marcin Wierzchowski[2], Magdalena Małecka[3], Bogumiła Kupcewicz[1]*

[1] *Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy, ul. Jurasza 2, Bydgoszcz, Polska*

[2] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Fredry 10, Poznań, Polska*

[3] *Katedra Chemii Fizycznej, Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 163/165, Łódź, Polska*

*autor korespondencyjny: kupcewicz@cm.umk.pl

Zjawisko fluorescencji, a tym samym związki wykazujące tę właściwość (fluorofory), znajdują zastosowanie m.in. w chemii, medycynie, farmacji, biotechnologii czy optoelektronice (przełączniki fluorescencyjne, czujniki optyczne, organiczne diody elektroluminescencyjne (OLED), czy maszyny molekularne). Spektrofluorymetryczne metody analityczne charakteryzują się dużą czułością, wiarygodnością i powtarzalnością, należą również do metod szybkich. Z powodu szerokiego wykorzystania zjawiska fluorescencji w wielu dziedzinach obserwuje się ciągłą potrzebę syntezy oraz identyfikacji związków o odpowiednich właściwościach fluorescencyjnych [1]. Wiele związków organicznych wykazujących intensywną fluorescencję w roztworze rozcieńczonym stopniowo traci tę właściwość (lub ulega ona całkowitemu zanikowi) w przypadku zwiększenia stężenia roztworu lub w stanie stałym. Z tego powodu wiele potencjalnych luminoforów nie znalazło zastosowania w praktyce [2].

W zrozumieniu właściwości fluorescencyjnych związków bardzo pomocna może być analiza występujących słabych oddziaływań międzycząsteczkowych. Ich identyfikacja możliwa jest na podstawie znajomości dokładnej struktury przestrzennej badanych związków. Do określenie dokładnej trójwymiarowej struktury cząsteczek wykorzystuje się krystalografię rentgenowską. Na podstawie uzyskanych danych krystalograficznych można obliczyć powierzchnie Hirshfelda (ang. Hirshfeld surface, HS). Ich dekompozycja do postaci dwuwymiarowych „odcisków palca" (fingerprintów) pozwala na ilościową ocenę różnych oddziaływań międzycząsteczkowych.

W przeprowadzonych badaniach wykorzystano szesnaście metoksylowych pochodnych trans-stilbenu. Struktury krystaliczne ośmiu związków pobrano z bazy Cambridge Structural Database. Dla pozostałych związków podjęto próby otrzymania monokryształów o jakości odpowiedniej do wykonania pomiarów rentgenostrukturalnych. Związki scharakteryzowano metodami spektrofluorymetrycznymi uzyskując dane dotyczące m.in. wydajności kwantowej i czasu zaniku fluorescencji w stanie stałym. Ilościową analizę zależności między strukturą pochodnych *trans*-stilbenu, a ich właściwościami fluorescencyjnymi przeprowadzono wykorzystując regresję cząstkowych najmniejszych kwadratów (PLS).

Przeprowadzone analizy pozwoliły na identyfikację zależności pomiędzy wydajnością kwantową fluorescencji, a strukturą metoksylowych pochodnych *trans*-stilbenu opisaną za pomocą procentowych udziałów oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w sieci krystalicznej oraz wartością elektrofilowości.

Słowa kluczowe: *trans*-stilben; fluorescencja w stanie stałym; powierzchnia Hirshfelda

Piśmiennictwo

1. Zhu, H., et al. (2022). Tunable aggregation-induced emission, solid-state fluorescence, and mechanochromic behaviors of tetraphenylethene-based luminophores by slight modulation of substituent structure. Journal of Solid State Chemistry. 305, 122706.
2. Cheng. H., et al. (2013). Nanoparticles with Aggregation- Induced Emission for Monitoring Long Time Cell Membrane Interactions. Progress In Electromagnetics Research. 140, 313–25.

Structure-solid-state fluorescence properties relationships of *trans*-stilbene derivatives. The use of Hirshfeld surface analysis and global reactivity descriptors

Natalia Piekuś-Słomka[1], Mariusz Zapadka[1], Marcin Wierzchowski[2], Magdalena Małecka[3], Bogumiła Kupcewicz[1]*

[1] *Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Jurasza 2, Bydgoszcz, Poland*

[2] *Department of Chemical Technology of Drugs, Poznań University of Medical Sciences, Fredry 10, Poznań, Poland*

[3] *Department of Physical Chemistry, University of Łódź, Pomorska 163/165, Łódź, Poland*

*corresponding author: kupcewicz@cm.umk.pl

The phenomenon of fluorescence, and thus compounds showing this property (fluorophores), are used, among others, in chemistry, medicine, pharmacy, biotechnology, and optoelectronics (fluorescent switches, optical sensors, organic

light emitting diodes (OLED), or molecular machines). Spectrofluorimetric analytical methods are characterized by high sensitivity, reliability, and repeatability. These methods are also fast. Due to the wide use of fluorescence in many fields, there is a constant need to synthesize and identify compounds with appropriate fluorescent properties [1]. Many organic compounds showing intense fluorescence in a diluted solution gradually lose this property (or completely forfeits) when the concentration of the solution is increased or in the solid state. For this reason, many potential fluorophores have not been used in practice [2].

The analysis of weak intermolecular interactions can be very helpful in understanding the properties of fluorescent compounds. Identification of intermolecular interactions is possible based on the arrangement in the crystal lattice of the tested compounds. X-ray crystallography is used to determine the exact three-dimensional structure of the molecules. Based on the obtained crystallographic data, the Hirshfeld surface (HS) can be calculated. Their decomposition into two-dimensional „fingerprints" allows for the quantitative assessment of various intermolecular interactions.

Sixteen methoxy trans-stilbene derivatives were used in the conducted research. Crystal structures of eight compounds were taken from the Cambridge Structural Database. For the rest of the molecules, attempts were made to obtain single crystals suitable for X-ray structure measurements. The compounds were characterized by spectrofluorimetric methods, obtaining data on, i.a., solid-state fluorescence quantum yield and lifetime. The quantitative analysis of the relationships between the structure of *trans*-stilbene derivatives and their fluorescent properties was performed using partial least squares (PLS) regression.

The conducted analyzes allowed to identify the relationships between the quantum yield of fluorescence and the structure of methoxy *trans*-stilbene derivatives described by the percentage of intermolecular interactions occurring in the crystal lattice and the value of electrophilicity.

Keywords: *trans*-stilbene; solid-state fluorescence; Hirshfeld surface

References

1. Zhu, H., et al. (2022). Tunable aggregation-induced emission, solid-state fluorescence, and mechanochromic behaviors of tetraphenylethene-based luminophores by slight modulation of substituent structure. Journal of Solid State Chemistry. 305, 122706.
2. Cheng. H., et al. (2013). Nanoparticles with Aggregation- Induced Emission for Monitoring Long Time Cell Membrane Interactions. Progress In Electromagnetics Research. 140, 313–25.

73

Nowe pochodne kombretastatyny A4. Synteza, aktywność cytotoksyczna, lipofilowość i potencjalne wykorzystanie w syntezie związków hybrydowych

Natalia Piekuś-Słomka[1]*, Magdalena Wujak[2], Mariusz Zapadka[1], Bogumiła Kupcewicz[1]

[1] *Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy, ul. Jurasza 2, Bydgoszcz, Polska*

[2] *Katedra Chemii Leków, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy; ul. Jurasza 2, Bydgoszcz, Polska*

*autor korespondencyjny: natalia.piekus@cm.umk.pl

Ze względu na właściwości biologiczne grupą pochodnych *cis*-stilbenu budzącą największe zainteresowanie są kombretastatyny. Związkiem naturalnym o największym potencjale jest kombretastatyna A4, która podobnie jak cała grupa kombretastatyn wykazuje właściwości antymitotyczne poprzez hamowanie polimeryzacji tubuliny. Działanie przeciwnowotworowe kombretastatyny A4 wynika również ze zdolności do hamowania tworzenia oraz niszczenia naczyń krwionośnych [1]. Dzięki wielokierunkowemu działaniu kombretastatyna A4 wykazuje wysoką aktywnością cytotoksyczną w stosunku do wielu linii komórek nowotworowych, włączając w to komórki wykazujące oporność wielolekową [2]. Niestety korzystne właściwości wykazywane *in vitro* nie przekładają się na pozytywne rezultaty badań *in vivo* ze względu na ograniczenia jakimi są: mała rozpuszczalność w wodzie oraz izomeryzacja pod wpływem światła, ciepła oraz rozpuszczalników protycznych do mniej aktywnej formy *trans* [1]. Związki hybrydowe to cząsteczki składające się z dwóch lub większej liczby farmakoforów. Stwarzają one możliwość wielokierunkowego leczenia chorób, których podłoże jest często bardzo złożone. Połączenia hybrydowe mogą ponadto charakteryzować się lepszym profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym [3].

Celem pracy była synteza nowych pochodnych *cis*-stilbenu, mających stanowić podstawę do utworzenia połączeń hybrydowych z kwasami hydroksamowymi, fizykochemiczna charakterystyka otrzymanych związków oraz badania ich cytotoksyczności wobec wybranych linii komórek nowotworowych (A549, MCF-7, Caco-2) oraz prawidłowych (HPF i HPMEC).

Przeprowadzone badania potwierdziły, iż zgodnie z założoną drogą syntezy można otrzymać pochodne *cis*-stilbenu o strukturze 1,4,5-trzypodstawionych imidazoli. Wydaje się, że grupa karboksylowa, konieczna do uzyskania założonych połączeń hybrydowych jest odpowiedzialna za słabe właściwości cytotoksyczne otrzymanych związków pośrednich.

Wartość logP może być skutecznie prognozowana z wykorzystaniem metod regresyjnych. Analiza deskryptorów wchodzących w skład zbudowanych modeli predykcyjnych dowodzi, że wartość logP pochodnych stilbenu zależy od trójwymiarowej struktury związków.

Ponadto, na podstawie uzyskanych wyników można uznać, że jako pierwsze należy zsyntezować i ocenić właściwości połączeń hybrydowych, w których fragment *cis*-stilbenowy

będzie miał układ podstawników obu pierścieni fenylowych identyczny z kombretastatyną A4.

Słowa kluczowe: *cis*-stilben, kombretastatyna A4, związki hybrydowe, logP

Piśmiennictwo

1. Giacomini, E., et al. (2016). The Use of Stilbene Scaffold in Medicinal Chemistry and Multi- Target Drug Design. Current Medicinal Chemistry. 23, 2439-2489.
2. Stefański, T., et al. (2018). Design, synthesis, and biological evaluation of novel combretastatin A-4 thio derivatives as microtubule targeting agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 144, 797-816.
3. Piekuś-Słomka, N., et al. (2019). Hybrid cis-stilbene Molecules: Novel Anticancer Agents. International Journal of Molecular Sciences. 20, 1300.

Novel combretastatin A4 derivatives. Synthesis, cytotoxic activity, lipophilicity and potential use in the synthesis of hybrid compounds

Natalia Piekuś-Słomka[1]*, Magdalena Wujak[2], Mariusz Zapadka[1], Bogumiła Kupcewicz[1]

[1] Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Jurasza 2, Bydgoszcz, Poland

[2] Department of Medicinal Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Jurasza 2, Bydgoszcz, Poland

*corresponding author: natalia.piekus@cm.umk.pl

Combretastatins are *cis*-stilbene derivatives that arouse the greatest interest due to their biological properties. The most promising member of these group of compounds is combretastatin A4, which, as well as the other combretastatins, exhibits antimitotic properties by inhibiting tubulin polymerization. The antitumor activity of combretastatin A4 also results from the ability to inhibit the formation and damage of blood vessels [1]. Due to its multidirectional action, combretastatin A4 shows high cytotoxic activity against many cancers cell lines, including multi-drug resistance cells [2]. Unfortunately, the favorable properties demonstrated *in vitro* do not implement into positive results of *in vivo* tests due to the limitations of: low water solubility and isomerization under the influence of light, heat and protic solvents to the less active *trans* form [1]. Hybrid compounds are molecules consisting of two or more pharmacophores. The use of the concept of molecular hybridization create the possibility of multidirectional treatment of diseases, whose pathogenesis is very often complex. Moreover, hybrid molecules may have a better pharmacokinetic and pharmacodynamic profile [3].

The aim of the study was the synthesis of new *cis*-stilbene derivatives. These compounds will be used in subsequent studies as substrates for the synthesis of hybrid connections with hydroxamic acids. The physicochemical characteristics of the obtained molecules and the study of their cytotoxicity against selected cancer cell lines (A549, MCF-7, Caco-2) and normal cells (HPF and HPMEC) were also carried out.

The conducted research confirmed that, in accordance with the assumed synthesis route, it is possible to obtain cis-stilbene derivatives with the structure of 1,4,5-trisubstituted imidazoles. It seems that the carboxyl group, necessary to obtain the assumed hybrid molecules, is responsible for the poor cytotoxic properties of the obtained intermediates.

The logP value can be effectively predicted using regression methods. The analysis of descriptors included in the constructed prediction models proves that the logP value of stilbene derivatives depends on the three-dimensional structure of the compounds.

Moreover, on the basis of the obtained results, it can be concluded that hybrid molecules in which the cis-stilbene fragment will have the arrangement of substituents of both phenyl rings identical to combretastatin A4 should be synthesized first.

Keywords: cis-stilbene, combretastatin A4, hybrid compounds, logP

References:

1. Giacomini, E., et al. (2016). The Use of Stilbene Scaffold in Medicinal Chemistry and Multi- Target Drug Design. Current Medicinal Chemistry. 23, 2439-2489.
2. Stefański, T., et al. (2018). Design, synthesis, and biological evaluation of novel combretastatin A-4 thio derivatives as microtubule targeting agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 144, 797-816.
3. Piekuś-Słomka, N., et al. (2019). Hybrid cis-stilbene Molecules: Novel Anticancer Agents. International Journal of Molecular Sciences. 20, 1300.

74

Obrazowanie techniką spektrometrii mas – najnowocześniejsze narzędzie w badaniach nad nowotworami ginekologicznymi

Dagmara Pietkiewicz[1]*, Szymon Plewa[1], Mikołaj Zaborowski[2], Timothy J. Garrett[3], Jan Matysiak[1]

[1] Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

[2] Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polna 33, 60-535 Poznań, Polska

[3] Zakład Patologii, Immunologii i Medycyny Laboratoryjnej, University of Florida, Gainesville, Floryda 32610, Stany Zjednoczone

*autor korespondencyjny: dagmarapietkiewicz3@gmail.com

Badanie histopatologiczne jest często uzupełniane immunohistochemią w celu identyfikacji białek specyficznych dla nowotworu – jest to metoda czasochłonna, ale często niezbędna do ustalenia prawidłowej diagnozy. Tradycyjne badania skupiające się na poszukiwaniu biomarkerów (np. profilowanie peptydów/białek), które badają krew, surowicę lub homogenat tkanki, skutkują utratą kluczowych informacji histologicznych. Często istotne różnice występujące w analizowanej próbce można zaobserwować jedynie jako regiospecyficzne różnice w stężeniu w obrębie badanej tkanki [1]. Obrazowanie metodą spektrometrii mas zrewolucjonizowało podejście w badaniach tkankowych, zapewniając wyjątkowe korzyści w analizie próbek. Dzięki tej technice tysiące związków, np. metabolitów, białek, lipidów i leków, można analizować jednocześnie w jednym skrawku tkanki. Jedną

z wielu zalet obrazowania za pomocą spektrometrii mas jest możliwość skorelowania informacji molekularnych z analiz z tradycyjną histologią poprzez zachowanie informacji o lokalizacji przestrzennej po analizie z wykorzystaniem spektrometrii mas [2].

Dogłębna analiza tkanek guzów ginekologicznych jest podstawą prawidłowej diagnostyki oraz określenia rokowania. Obrazowanie metodą spektrometrii mas daje możliwość poznania molekularnych podstaw choroby poprzez badanie molekularnych cech tkanki z wysoką czułością, w szerokim zakresie molekuł, w wyniku analizy niewymagającej znakowania związków analizowanych.

Ponieważ jednak jest to stosunkowo nowa technika, stoimy przed wieloma wyzwaniami z nią związanymi. Przegląd literatury pokazał, że nadal istnieje potrzeba opracowania ujednoliconych protokołów pobierania próbek tkanek, przygotowywania próbek, analizy, gromadzenia danych i ich przetwarzania. Dzięki ustandaryzowanym protokołom obrazowanie metodą spektrometrii mas może odgrywać ogromną rolę w prawidłowej diagnostyce i prognozowaniu w badaniach nad nowotworami ginekologicznymi.

Słowa kluczowe: obrazowanie spektrometrią mas, nowotwory ginekologiczne, badania nad nowotworami

Piśmiennictwo

1. Pietkiewicz, D., Horała, A., Plewa, S., Jasiński, P., Nowak-Markwitz, E., Kokot, Z. J. & Matysiak, J. (2020). Maldi-msi—a step forward in overcoming the diagnostic challenges in ovarian tumors. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(20), 1– 13.
2. Zhu Xiaoping et al. (2022) Advances in MALDI Mass Spectrometry Imaging Single Cell and Tissues. Frontiers in Chemistry. 9, 2296-2646

Mass spectrometry imaging – a cutting-edge tool in gynecological cancer research

Dagmara Pietkiewicz[1]*, Szymon Plewa[1], Mikołaj Zaborowski[2], Timothy J. Garrett[3], Jan Matysiak[1]

[1] Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, 3 Rokietnicka Street, 60-806 Poznan, Poland

[2] Gynecologic Oncology Department, Poznan University of Medical Sciences, 33 Polna Street, 60-535 Poznan, Poland

[3] Department of Pathology, Immunology, and Laboratory Medicine, University of Florida, Gainesville,Florida 32610, United States

*corresponding author: dagmarapietkiewicz3@gmail.com

Histopathological examination is often complemented by immunohistochemistry to identify tumorspecific proteins – a time–consuming method but often essential for establishing the correct diagnosis. Traditional biomarkers discovery studies (e.g., peptide/protein profiling) that examine blood, serum, or tissue homogenate result in the loss of crucial histological information. Often, significant differences present in the analyzed sample might be observed only as a localized histological target concentration [1].

Mass spectrometry imaging has entered the field of tissue-based research by providing unique advantages for analyzing tissue specimens. With this technique, thousands of compounds, e.g., metabolites, proteins, lipids, and drugs, can be analyzed simultaneously within the tissue section. Mass spectrometry imaging provides a great advantage as the molecular information from the analyses can be correlated with traditional histology by keeping the spatial localization information after the mass spectrometry experiment [2].

In-depth analysis of tissues of gynecological tumors is the basis of proper diagnostics, prognosis, and prediction. Mass spectrometry imaging brings the possibility of understanding the molecular basis of the disease by the investigation of molecular tissue features with high sensitivity, a wide range of molecules, label-free, and multiplex analyses.

However, as it is a relatively new technique, we are facing many challenges related to this technique. Based on the literature review, there is still a need for unified protocols for tissue sample collection, sample preparation, analysis, data collection, and processing. With standardized protocols, mass spectrometry imaging can play a huge role in proper diagnostics and prognostics in gynecological cancer research.

Keywords: mass spectrometry imaging; gynecological cancers; cancer research

Acknowledgments: *The presentation is based on unpublished research.*

References

1. Pietkiewicz, D., Horała, A., Plewa, S., Jasiński, P., Nowak-Markwitz, E., Kokot, Z. J. & Matysiak, J. (2020). Maldi-msi—a step forward in overcoming the diagnostic challenges in ovarian tumors. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(20), 1– 13.
2. Zhu Xiaoping et al. (2022) Advances in MALDI Mass Spectrometry Imaging Single Cell and Tissues. Frontiers in Chemistry. 9, 2296-2646

75

Innowacyjna metoda ekstruzji liposomów jako cel lepszego przygotowania systemu dostarczania leków

Ludwika Piwowarczyk[1]*, Dariusz T. Młynarczyk[2], Tomasz Gośliński[2], Anna Jelińska[1]

[1] Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

[2] Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: lpiwowarczyk@ump.edu.pl

Liposomy to sferyczne nanostruktury, które mają zdolność kapsułkowania leków hydrofilowych i hydrofobowych. Leki hydrofilowe znajdują się w fazie wodnej, natomiast substancje lipofilowe znajdują się w dwuwarstwie fosfolipidowej. Liposomy są nietoksyczne, biokompatybilne i biodegradowalne, dlatego znalazły zastosowanie jako systemy dostarczania leków [1,2].

Najczęściej stosowaną techniką do przygotowania liposomów na małą skalę jest metoda hydratacji cienkiego filmu lipidowego. Po jej wykonaniu uzyskuje się niejednorodny rozkład liposomów. Należy wówczas przeprowadzić proces ekstruzji w celu ujednolicenia ich wielkości. Najpopularniej-

szym i najbardziej precyzyjnym sposobem jego wykonania w skali laboratoryjnej jest użycie wytłaczarki z membraną poliwęglanową o odpowiedniej wielkości porów [3]. Wskazana procedura jest czasochłonna i obarczona wieloma wadami, jednak daje preparat o jednolitej wielkości, którego właściwości są niezależne od rozkładu wielkości, a cały proces jest powtarzalny i odtwarzalny.

W ramach przeprowadzonych eksperymentów jako pierwsi prezentujemy nową metodę ekstruzji z wykorzystaniem homogenizatora ultradźwiękowego. Otrzymane w ten sposób liposomy mają jednorodną wielkość (poniżej 200 nm), o szerszym rozkładzie wielkości niż tradycyjna wytłaczarka. Przedstawiona metoda znacznie skraca czas potrzebny na etap ekstruzji. Ponadto metoda ta umożliwi zwiększenie skali i produkcję liposomów wymaganych do badań *in vivo*, a także badań klinicznych. Opisane eksperymenty mają charakter pilotażowy i wymagają optymalizacji oraz dalszych badań.

Słowa kluczowe: systemy dostarczania leków; ekstruzja; liposomy

Podziękowania: *Niniejsze badanie zostało częściowo ufundowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach grantu nr 2019/35/B/NZ7/01165.*

Piśmiennictwo

1. Abu Lila AS, Ishida T. Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications. Biol Pharm Bull 2017;40:1–10. https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00624.
2. Li M, Du C, Guo N, Teng Y, Meng X, Sun H, et al. Composition design and medical application of liposomes. Eur J Med Chem 2019;164:640–53. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.007.
3. Zhang H. Thin-Film Hydration Followed by Extrusion Method for Liposome Preparation. In: D'Souza GGM, editor. Liposomes: Methods and Protocols, New York, NY: Springer; 2017, p. 17–22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6591-5_2.

An innovative method of liposome extrusion for improved drug delivery system preparation

Ludwika Piwowarczyk[1]*, Dariusz T. Młynarczyk[2], Tomasz Gośliński[2], Anna Jelińska[1]

[1] *Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland*

[2] *Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland*

*corresponding author: lpiwowarczyk@ump.edu.pl

Liposomes are spherical nanostructures that have the ability to encapsulate hydrophilic and hydrophobic drugs. Hydrophilic drugs are located in their aqueous phase, while lipophilic substances are placed in the phospholipid bilayer. Liposomes are non-toxic, biocompatible, and biodegradable. Therefore, they have found application as a drug delivery system [1,2].

The technique that is most frequently used for preparing liposomes in a small scale is the thin film method. After its preparation, a heterogeneous distribution of liposomes is obtained. The extrusion procedure should than be performed in order to unify their size. The most popular and precise way to do so on a laboratory scale is using an extruder with a polycarbonate membrane with an appropriate pore size [3]. It is a time-consuming process with many disadvantages, however it provides a formulation uniform in size, which properties are independent of the size distribution as well as repeatable and reproducible.

As part of the conducted experiments, we are the first to present a new extrusion method using an ultrasonic homogenizer. The liposomes obtained this way are homogeneous in size (below 200 nm), with a broader size distribution than a traditional extruder. The presented method significantly reduces the time needed for the extrusion stage. Moreover, this method will enable the scale-up and production of liposomes required for *in vivo* and clinical research. The described experiments are of a pilot nature and require optimization and further investigation.

Keywords: drug delivery system; extrusion; liposomes

Acknowledgements: *This study was partially founded by National Science Centre, Poland, under grant number 2019/35/B/NZ7/01165.*

References

1. Abu Lila AS, Ishida T. Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications. Biol Pharm Bull 2017;40:1–10. https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00624.
2. Li M, Du C, Guo N, Teng Y, Meng X, Sun H, et al. Composition design and medical application of liposomes. Eur J Med Chem 2019;164:640–53. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.007.
3. Zhang H. Thin-Film Hydration Followed by Extrusion Method for Liposome Preparation. In: D'Souza GGM, editor. Liposomes: Methods and Protocols, New York, NY: Springer; 2017, p. 17–22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6591-5_2.

76

Nanoformulacje związków naturalnych w leczeniu glejaka wielopostaciowego

Ludwika Piwowarczyk[1]*, Violetta Krajka-Kuźniak[2], Dariusz T. Młynarczyk[4], Aleksandra Majchrzak-Celińska[2], Anna Budzianowska[3], Szymon Tomczak[1], Jaromir Budzianowski[3], Tomasz Gośliński[4], Anna Jelińska[1]

[1] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[2] *Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań, Polska*

[3] *Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej i Biotechnologii Roślin, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. św. Marii Magdaleny 14, Poznań, Polska*

[4] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: lpiwowarczyk@ump.edu.pl

Glejak wielopostaciowy (GBM, glioblastoma multiforme) jest najbardziej złośliwym i inwazyjnym glejakiem OUN. Stanowi 14,3% wszystkich nowotworów i 49,1% nowotworów złośliwych. Mimo wczesnego wykrycia i leczenia rokowanie jest niekorzystne. Obecnie mediana przeżycia chorych wynosi zaledwie osiem miesięcy [1]. W poprzednich latach było to czternaście miesięcy [2], co dowodzi, że wysoka agresywność tego nowotworu wciąż

rośnie. W badaniach populacyjnych i według Centralnego Rejestru Guzów Mózgu USA w latach 2014–2018 5-letnie przeżycie GBM jest ograniczone do 5% [1]. Powyższe dane wskazują na ciągłą potrzebę poszukiwania nowych metod leczenia GBM.

Naturalne fitochemikalia, takie jak kurkumina (CUR), bisdemetoksykurkumina (BDMC), orientyna (Ori) i akteozyd (Act) stanowią nowe możliwości w leczeniu nowotworów, w tym GBM. Ważna jest dostępność wskazanych związków, bezpieczeństwo stosowania oraz niskie koszty produkcji. Problemem jest jednak ich niska skuteczność terapeutyczna z uwagi na słabą biodostępność i biodystrybucję w organizmie [3].

Nanoformulacje są obiecującym narzędziem skutecznego dostarczania leków do miejsca docelowego. Wśród tych preparatów liposomy oferują skuteczny sposób na zwiększenie biodostępności, poprawę rozpuszczalności oraz zwiększenie wewnątrzkomórkowej absorpcji przenoszonych związków [4].

W prezentowanym badaniu naturalne fitochemikalia zostały zamknięte w liposomach DOTAP:POPC w celu przygotowania optymalnej formulacji dla ich najsilniejszego działania na komórki rakowe. Pojedyncze związki oraz ich mieszaniny oceniano *in vitro* na liniach komórkowych glejaka T98 i U-138 MG w celu oceny ich potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej, w tym również synergizmu działania.

Słowa kluczowe: nowotwór; glejak wielopostaciowy; liposomy; naturalne fitochemikalia

Podziękowania: *Niniejsze badanie zostało częściowo ufundowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach grantu nr 2019/35/B/NZ7/01165.*

Piśmiennictwo

1. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. Neuro Oncol 2021;23:iii1–105. https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200.
2. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. Clin Transl Oncol 2016;18:1062–71. https://doi.org/10.1007/s12094-0161497-x.
3. Lopresti AL. The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-Enhancing Effects? Advances in Nutrition 2018;9:41–50. https://doi.org/10.1093/advances/nmx011.
4. Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. Int J Pharm 2021;601:120571. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120571.

Nanoformulations of natural phytochemicals in glioblastoma treatment

Ludwika Piwowarczyk[1]*, Violetta Krajka-Kuźniak[2], Dariusz T. Młynarczyk[4], Aleksandra Majchrzak-Celińska[2], Anna Budzianowska[3], Szymon Tomczak[1], Jaromir Budzianowski[3], Tomasz Gośliński[4], Anna Jelińska[1]

[1] *Chair and Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland*

[2] *Chair and Department of Pharmaceutical Biochemistry, Poznan University of Medical Sciences, ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznan, Poland*

[3] *Laboratory of Pharmaceutical Biology and Biotechnology, Chair and Department of Practical Cosmetology and Prevention of Skin Diseases Prophylaxis, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3, Poznan, Poland*

[4] *Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland*

*corresponding author: lpiwowarczyk@ump.edu.pl

Glioblastoma (GBM) is the most malignant and invasive CNS (Central Nervous System) glioma. It represents 14.3% of all tumors and 49.1% of malignant tumors. Despite early detection and treatment, the prognosis is unfavorable. Currently, the median survival of patients is only eight months [1]. In previous years it was fourteen months [2], which proves that the high aggressiveness of this cancer still grows. In population studies and according to the US Central Registry of Brain Tumors in 2014–2018, the 5-year survival rate for GBM is limited to 5% [1]. The above data indicate a continuing need to search for new drugs and treatments for GBM.

Natural phytochemicals like curcumin (CUR), bisdemethoxycurcumin (BDMC), orientin (Ori), and acteoside (Act) represent new options in the treatment of cancers, including GBM. Their availability, safety of use, and low production costs prompt their implementation in therapy. However, their efficiency is hampered by low bioavailability and biodistribution [3]. Nanoformulations are a promising tool for efficient drug delivery to the target site. Among these formulations, liposomes offer an effective way to increase bioavailability, improve solubility, and enhance intracellular absorption of the carried compounds [4].

In the presented study, natural phytochemicals were entrapped in DOTAP:POPC liposomes to prepare an optimal formulation for their most potent action on cancer cells. Moreover, the combination of a mixture of two active compounds in one formulation was also assessed *in vitro* on T98 and U-138 MG glioblastoma cell lines to evaluate the potential synergism in action.

Keywords: cancer; glioblastoma; liposomes; natural phytochemicals

Acknowledgements: *This study was partially founded by National Science Centre, Poland, under grant number 2019/35/B/NZ7/01165.*

References

1. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. Neuro Oncol 2021;23:iii1–105. https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200.

2. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. Clin Transl Oncol 2016;18:1062–71. https://doi.org/10.1007/s12094-0161497-x.
3. Lopresti AL. The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-Enhancing Effects? Advances in Nutrition 2018;9:41–50. https://doi.org/10.1093/advances/nmx011.
4. Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. Int J Pharm 2021;601:120571. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120571.

77

Wykorzystanie techniki MALDI MSI do obrazowania poli(tlenku etylenu) – badania pilotażowe

Szymon Plewa*, Dagmara Pietkiewicz, Natalia Marcinkiewicz, Jan Matysiak

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Poland

*autor korespondencyjny: splewa@ump.edu.pl

Dynamiczny rozwój spektrometrii mas na przestrzeni lat przyczynił się do powstania wielu technik i podejść wykorzystujących detekcję opierająca się na pomiarze masy do ładunku jonu (*m/z*) w farmacji i analizie biomedycznej. Spektrometry mas wykorzystujące jonizację desorpcję laserową wspomaganą matrycą (MALDI), projektowane pierwotnie z myślą o zastosowaniu do analizy proteomu, znajdują współcześnie także inne zastosowania. Jednym z nich jest obrazowanie z wykorzystaniem spektrometrii mas (MSI). Technologia ta daje możliwość jednoczesnego wykrywania i wizualizacji szerokiej gamy związków chemicznych w oparciu o informację o stosunku masy do ładunku powstających jonów z zachowaniem informacji o lokalizacji zbieranych danych, dając możliwość analizy zmian specyficznych dla danego obszaru w obrębię obrazowanej powierzchni. Przekłada się to na liczne możliwości aplikacyjne, jak choćby uzyskiwanie informacji jakościowej z zachowaniem regiospecyficzności danych dla różnego rodzaju matryc biologicznych (różnicowanie tkanek, badania penetracji substancji do złożonej matrycy). Jednakże złożoność techniki, wieloetapowość przygotowania próbki czy różne podejścia badawcze przekładają się na konieczność wyboru krytycznych parametrów oraz konieczność ich dalszej optymalizacji.

Niniejsze badania pilotażowe pokazują jedno z potencjalnych podejść do wykorzystania techniki MALDI MSI do obrazowania poli(tlenku etylenu), (PEG), oraz wskazują parametry do dalszej optymalizacji. Uzyskane widma mas potwierdzają obecność PEG o przybliżonym stopniu polimeryzacji na spodziewanym obszarze dowodząc jednocześnie słuszności zaproponowanych parametrów, z drugiej strony ukazując MALDI MSI jako skuteczne narzędzie potwierdzenia tożsamości substancji przy zachowaniu informacji o jego lokalizacji.

Słowa kluczowe: obrazowanie z wykorzystaniem spektrometrii mas; polimery; jonizacja desorpcja laserem wspomagana matrycą; kwas α-cyjano-4-hydroksycynamonowy

The preliminary studies on using of MALDI-MSI technique for PEG analysis

Szymon Plewa*, Dagmara Pietkiewicz, Natalia Marcinkiewicz, Jan Matysiak

Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3 Street, 60-806 Poznań, Poland

*corresponding author: splewa@ump.edu.pl

The dynamic development of mass spectrometry over the years has contributed to the development of various techniques and approaches using detection based on the measurement of mass to charge ratio (*m/z*) of ions in pharmacy and biomedical analysis. Originally designed for proteome analysis, mass spectrometers based on matrix assisted laser desorption ionization (MALDI) have found numbers of applications today. One of them is mass spectrometry imaging (MSI). This technology enables the simultaneous detection and visualization of a wide range of chemical compounds based on the information on the mass-to-charge ratio of the generated ions, preserving the information about the localization of the collected data, making it possible to analyse changes specific to a given area within the imaged surface. It gives a numerous application possibilities, such as obtaining qualitative information with regiospecificity of data for various types of biological matrices (studies on tissue differentiation, investigation of substance penetration into a complex matrix). However, the complexity of the technique, multi-stage sample preparation or various research approaches entail the need for selection of critical parameters and the necessity of their further optimization.

The presented pilot study shows the potential approach to use the MALDI MSI technique for polyethylene oxide (PEG) imaging, and indicates parameters for further optimization. The obtained mass spectra confirm the presence of PEG with an approximate degree of polymerization in the expected area, confirming the correctness of the proposed parameters. On the other hand, studies showed MALDI MSI as an effective tool to confirm the identity of the substance and its regiospecificity.

Keywords: mass spectrometry imaging; polymers; matrix assisted laser desorption ionisation; α-cyano-4-hydroxycinnamic acid

78

Nauczanie opieki farmaceutycznej z perspektywy studentów farmacji w Polsce

Beata Plewka[1]*, Magdalena Waszyk-Nowaczyk[1], Magdalena Cerbin-Koczorowska[2], Michał Michalak[3], Aleksandra Sajko[4], Monika Bańdurska[4], Tomasz Osmałek[5]

[1] Pracownia Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

[2] Katedra i Zakład Edukacji Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 7, 60-806 Poznań, Polska

[3] Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 7, 60-806 Poznań, Polska

[4] Studenckie Koło Naukowe Opieki Farmaceutycznej, Pracownia Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

[5] Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: bplewka@ump.edu.pl

Wstęp. W ostatnich latach rola farmaceutów w Polsce uległa znacznej zmianie. Duży wpływ na ten stan miała pandemia COVID-19, podczas której rozszerzono kompetencje farmaceutów w zakresie przepisywania leków i możliwości uzyskania kwalifikacji do szczepień. Obecnie zostały już wprowadzone lub są opracowywane akty prawne, dzięki którym farmaceuci będą mogli wprowadzić usługi opieki farmaceutycznej do aptek ogólnodostępnych. Wszystkie te zmiany pociągają za sobą konieczność odnowienia programu studiów, tak aby absolwenci farmacji byli przygotowani do świadczenia opieki farmaceutycznej (OF).

Cel pracy. Zgodnie z założeniami modelu Kirkpatricka, podstawowym elementem ewaluacji kursu jest zbadanie poziomu satysfakcji jego uczestników i poczucia przydatności zdobytej wiedzy (1). Dlatego też, jako pierwszy krok w procesie odnowy programu nauczania, postanowiliśmy uzyskać opinie polskich studentów ostatniego roku farmacji na temat zajęć dotyczących OF oraz wpływu zastosowanych dotychczas rozwiązań edukacyjnych na ich postrzeganie OF.

Metody. Wykorzystano dwa kwestionariusze: jeden oceniający OF pod kątem zajęć i w praktyce (n = 64), a drugi dotyczący oceny istniejących rozwiązań edukacyjnych w zakresie nauczania OF (n = 118).

Wyniki. Studenci byli zgodni, że liczba godzin zajęć dotyczących OF jest niewystarczająca, ponieważ są one niezbędne do świadczenia OF w przyszłości (R = 0,05, p = 0,0007). W kontekście dotychczasowych zajęć najwyżej na pięciostopniowej skali oceniano wiedzę nauczycieli (4,74), a najniżej wykorzystanie metody odgrywania ról (3,92) wraz z czasem trwania zajęć (3,77).

Wnioski. Choć studenci byli świadomi roli OF w pracy farmaceuty, wskazali, że szersze wykorzystanie aktywnych metod nauczania lepiej przygotowałoby ich do zawodu.

Słowa kluczowe: opieka farmaceutyczna; studenci farmacji; program nauczania

Piśmiennictwo

1. Kirkpatrick, J. D., & Kirkpatrick, W. K. (2016). Kirkpatrick's four levels of training evaluation. Association for Talent Development.

Teaching pharmaceutical care from the perspective of a Polish pharmacy students

Beata Plewka[1]*, Magdalena Waszyk-Nowaczyk[1], Magdalena Cerbin-Koczorowska[2], Michał Michalak[3], Aleksandra Sajko[4], Monika Bańdurska[4], Tomasz Osmałek[5]

[1] Pharmacy Practice Division, Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, 60-780 Poznan, Poland

[2] Department of Medical Education, Poznan University of Medical Sciences, 7 Rokietnicka Street, 60-806, Poznan, Poland

[3] Chair and Department of Computer Science and Statistics, Poznan University of Medical Sciences, 7 Rokietnicka Street, 60-806 Poznan, Poland

[4] Student's Pharmaceutical Care Group, Department of Pharmaceutical Technology, Pharmacy Practice Division, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, 60-780 Poznan, Poland

[5] Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, 60-780 Poznan, Poland

*corresponding author: bplewka@ump.edu.pl

Introduction. The role of pharmacists in Poland has changed significantly in recent years. The COVID-19 pandemic had a major impact on this condition, during which the competences of pharmacists in the field of prescribing were expanded and it was possible to obtain the qualifications for a vaccination. Currently, legal acts have already been introduced or are being pending, pursuant to which pharmacists will be able to introduce pharmaceutical care services to the community pharmacies. All these changes entail the necessity to renew the curriculum so that pharmacy graduates are prepared to provide the pharmaceutical care (PC).

Aim of the study. According to the assumptions of the Kirkpatrick model, the basic element of course evaluation is to examine the participants' satisfaction level and sense of usefulness of the acquired knowledge (1). Therefore, as the first step of curriculum renewal, we decided to obtain Polish final year pharmacy students' opinions on the activities related to PC and previous learning experiences affect their perception of PC.

Methods. Two questionnaires were used: one evaluating a PC regarding classes and in professional practice (n = 64), and the other on the assessment of existing educational solutions in the field of PC (n = 118).

Results. Students agreed that there are not enough hours of a PC classes, since these are necessary to enable them to provide PC services in the future (R = 0.05, p = 0.0007). In previous classes, teachers' knowledge was rated the highest on a five-point scale (4.74), and role play activities (3.92) with the duration of the classes (3.77) were rated the lowest.

Conclusions. Although the students were aware of the role

of a PC in the work of a pharmacist, they indicated that more extensive use of active learning methods would better prepare them for the profession.

Keywords: pharmaceutical care; pharmacy students; pharmacy curriculum

References

1. Kirkpatrick, J. D., & Kirkpatrick, W. K. (2016). Kirkpatrick's four levels of training evaluation. Association for Talent Development.

79

Porfirazyny oraz pochodne BODIPY z różnymi grupami bifenylilowymi jako nowe fotouczulacze dla terapii fotodynamicznej

Weronika Porolnik*, Kinga Podciechowska, Monika Kasprzycka, Marta Foltynowicz, Natalia Górzna, Aleksandra Maćkowiak, Natalia Karpińska, Jarosław Piskorz

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

*autora korespondencyjny: w.porolnik@op.pl

Wiele fotouczulaczy, w tym porfirazyny oraz pochodne BODIPY, tworzy cykliczne i acykliczne struktury, składające się z połączonych pierścieni pirolowych. Porfirazyny (Pzs) to syntetyczne, aromatyczne związki makrocykliczne należące do rodziny porfirynoidów, które znajdują zastosowanie w terapii fotodynamicznej (PDT) nowotworów oraz infekcji drobnoustrojowych. PDT jest mało inwazyjną i dobrze tolerowaną metodą niszczenia docelowych komórek i tkanek, zatwierdzoną klinicznie w leczeniu nowotworów przełyku, oskrzeli, płuc, skóry, prostaty oraz nowotworów głowy i szyi [1,2]. Pochodne borowodipirometanowe (BODIPY) stanowią nową klasę fotouczulaczy o interesujących właściwościach, takich jak intensywna absorbcja światła, wysoka stabilność oraz duża różnorodność strukturalna. Z tych względów związki te znalazły szerokie zastosowanie w diagnostyce, przy znakowaniu DNA i białek, jako sensory chemiczne oraz w fotowoltaice [3]. W ramach przedstawionych badań otrzymano dwie serie nowych fotouczulaczy, porfirazyny sulfanylowe oraz pochodne BODIPY, zawierających różne podstawniki w ugrupowaniu bifenylilowym, takie jak atomy fluoru, grupy cyjanowe lub alkiloksykarbonylowe. Uzyskane związki scharakteryzowano z wykorzystaniem spektrometrii mas, spektrofotometrii UV-Vis oraz różnych technik NMR, a następnie poddano badaniom fotochemicznym. Testowane fotouczulacze wykazały intensywną absorpcję światła, jednak tylko pochodne BODIPY posiadały właściwości emisyjne. Nie stwierdzono zależności pomiędzy obecnością peryferyjnych atomów fluoru, grup cyjanowych lub alkiloksykarbonylowych, a właściwościami absorpcyjnymi i emisyjnymi. Jednak zarówno w przypadku porfirazyn, jak i pochodnych BODIPY zaobserwowano wpływ podstawników w grupie bifenylilowej na zdolność generowania tlenu singletowego. Najwyższą zdolność wykazały związki z grupami cyjanowymi, a najniższą analogi fluorowe. Badania fotodegradacji wykazały niewielki rozkład porfirazyn oraz niejodowych pochodnych BODIPY, w przeciwieństwie do niestabilnych analogów zawierających atomy jodu.

Słowa kluczowe: BODIPY; fotochemia; terapia fotodynamiczna; porfirazyny; tlen singletowy

Podziękowania: *Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki, grant nr 2016/21/D/NZ7/01540.*

Piśmiennictwo

1. Michel, S.L.J., et al. (2001). Peripherally functionalized porphyrazines: Novel metallomacrocycles with broad untapped potential. Prog. Inorg. Chem. 50, 473-590.
2. Baskaran, R., et al. (2018). Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications, Biomater. Res. 22, 25.
3. Wang J., et al. (2020). The main strategies for tuning BODIPY fluorophores into photosensitizers, J. Porphyr. Phthalocyanines. 24, 603–635.

Porphyrazines and BODIPY derivatives with various biphenylyl moieties as novel photosensitizers for photodynamic therapy

Weronika Porolnik*, Kinga Podciechowska, Monika Kasprzycka, Marta Foltynowicz, Natalia Górzna, Aleksandra Maćkowiak, Natalia Karpińska, Jarosław Piskorz

Chair and Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3, 60-806 Poznan, Poland

*corresponding author: w.porolnik@op.pl

Many photosensitizers, including porphyrazines and BODIPY derivatives, form cyclic and acyclic structures consisting of linked pyrrolic rings. Porphyrazines (Pzs) are synthetic macrocyclic compounds belonging to the porphyrinoids, which are used in photodynamic therapy (PDT) of cancers and microbial infections. PDT is a minimally invasive and well-tolerated method of destroying targeted cells and tissues, clinically approved to treat selected cancers, including esophageal, bronchial, lung, skin, prostate, and advanced head and neck cancers [1,2]. Boron-dipyrromethene derivatives (BODIPY) constitute a new class of photosensitizers with valuable properties such as intensive light absorption, high stability, and structural diversity. For these reasons, they have found various applications in such fields as diagnostic imaging, DNA and protein labeling, chemical sensing, and photovoltaics [3].

In the presented work, two series of novel photosensitizers, sulfanyl porphyrazines and BODIPY derivatives, with various substituents in the biphenylyl moiety, such as fluorine atoms, cyano, or alkyloxycarbonyl groups, were obtained. Novel compounds were characterized by mass spectrometry, UV-Vis spectrophotometry, and various NMR techniques and subjected to photochemical studies. All tested compounds exhibited intensive light absorption, but only BODIPY derivatives revealed emission properties. No relationship was found between the presence of peripheral fluorine atoms, cyano or alkyloxycarbonyl groups, and the absorption or emission properties. However, in the case of both porphyrazines and BODIPY derivatives, the influence of substituents in the biphenylyl group and the ability to generate singlet oxygen was observed. The highest ability was shown by compounds with cyano groups, and the lowest by analogs possessing fluorine analogs. Photodegradation studies showed a slight degradation of porphyrazines and

non-iodinated BODIPY derivatives, in contrast to the unstable analogs containing iodine atoms.

Keywords: BODIPY; photochemistry; photodynamic therapy; porphyrazine; singlet oxygen

Acknowledgements: *This work was supported by the National Science Centre, Poland, under grant no. 2016/21/D/NZ7/01540.*

References

1. Michel, S.L.J., et al. (2001). Peripherally functionalized porphyrazines: Novel metallomacrocycles with broad untapped potential. Prog. Inorg. Chem. 50, 473-590.
2. Baskaran, R., et al. (2018). Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications, Biomater. Res. 22, 25.
3. Wang J., et al. (2020). The main strategies for tuning BODIPY fluorophores into photosensitizers, J. Porphyr. Phthalocyanines. 24, 603–635.

80

Synteza dibromo- i tetrabromo- pochodnych kurkumin o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej

Eduard Potapskyi[1], Dawid Łażewski[1], Joanna Kuźmińska[2], Marcin Wierzchowski[1]*

[1] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Polska*

[2] *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: mwierzch@ump.edu.pl

Wstęp. Kurkumina jest głównym składnikiem kurkuminoidów w kurkumie – przyprawie szeroko stosowanej w Azji, wytwarzanej z mielonych kłączy Curcuma longa i jest szeroko stosowana w medycynie ajurwedyjskiej. Kurkumina jest nietoksyczna, wykazuje szereg właściwości terapeutycznych, w tym działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwbólowe, antyseptyczne i przeciwnowotworowe.

Cel badania. Główną częścią tej pracy jest zaprojektowanie i opracowanie metod syntezy oraz badanie właściwości fizykochemicznych nowych pochodnych kurkuminy. Modyfikacje strukturalne polegają na wprowadzeniu do struktury kurkuminy atomów bromu (poprawa działania przeciwbakteryjnego), grup metoksy- i hydroksyetoksy- (poprawa słabej rozpuszczalności kurkuminy). Dodatkowo uzyskanie kompleksów kurkumina-BF2 o udowodnionym działaniu przeciwnowotworowym.

Materiał i metody. Nowe związki zsyntetyzowano wykorzystując kondensację kompleksu acetyloacetonu z BF2 z odpowiednim aldehydem, w wyniku której powstają kompleksy BF2-kurkumina. Reakcję przeprowadzono w toluenie, z użyciem butyloaminy jako katalizatora. Wydajność procesu wacha się od 22 do 98%. W kolejnym etapie wolne kurkuminy otrzymano w wyniku rozkładu kompleksów kurkuminy z BF2 w reakcji mikrofalowej w środowisku wodno-alkoholowym ze szczawianem sodu z wydajnością w zakresie od 25 do 46%.

Wyniki. Uzyskano dziesięć nowych pochodnych kurkuminoidów, z których 5 to wolne kurkuminoidy, a 5 to ich kompleksy z BF2. Strukturę, czystość i właściwości fizykochemiczne nowych związków badano technikami: 1D i 2D NMR (1H, 13C, 1H-1H COSY, 1H-13C HSQC, 1H-13C HMBC), spektrometrią mas (Electrospray i MALDI ToF), spektroskopii UV-vis i chromatografii HPLC. Autorzy proponują teoretyczny mechanizm reakcji kondensacji, w wyniku której powstają kompleksy kurkuminy z BF2.

Wnioski. Reakcja kondensacji odpowiednich aldehydów i kompleksu acetyloacetonu z BF2 jest dobrym i wydajnym sposobem syntezy nowych kurkuminoidów. Planowane są dalsze badania pod kątem aktywności biologicznej tych nowo otrzymanych pochodnych.

Słowa kluczowe: kurkumina; kompleksy kurkuminy; synteza

Synthesis of dibromo- and tetrabromo-derivatives of curcumin with potential anticancer activity

Eduard Potapskyi[1], Dawid Łażewski[1], Joanna Kuźmińska[2], Marcin Wierzchowski[1]*

[1] *Department of Chemical Technology of Drugs, Faculty of Pharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780, Poznan, Poland*

[2] *Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznan, Poland*

*corresponding author: mwierzch@ump.edu.pl

Introduction. Curcumin is the main component of curcuminoid content in turmeric – a spice widely used in Asia made from ground rhizomes of Curcuma longa and is widely used in Ayurvedic medicine. Curcumin is nontoxic and exhibits a variety of therapeutic properties, including anti-inflammatory, antioxidant, analgesic, antiseptic and anticancer activity.

Aim of the study. The main part of this work is focused on design, development of the methods of synthesis, and study of physicochemical properties of new derivatives of curcumin. The structural modifications rely on introduction of bromine atoms into curcumin structure (beneficial in antibacterial activity), methoxy- and hydroxyethyl- groups (improvement of curcumin's poor solubility). Finally, the obtaining of curcumin-BF2 complexes of proven anticancer activity.

Material and methods. The new compounds were synthesised by utilizing condensation of acetylacetone difluoroborinate complex with appropriate aldehyde, resulting in BF2-curcumin complexes, in toluene and catalytic amounts of butylamine with reaction yield between 22 to 98%. In the next step free curcumins were obtained by decomposition of BF2-curcumin complexes by microwave reaction with sodium oxalate in water-alcoholic solution with yield in range of 25 to 46%.

Results. Ten new curcuminoid derivatives were obtained, of which 5 are free curcuminoids and 5 are their complexes with BF2. Structure, purity and physicochemical properties of new compounds were examined by techniques including: 1D and 2D NMR (1H, 13C, 1H-1H COSY, 1H-13C HSQC, 1H-13C HMBC), mass spectrometry (Electrospray and MALDI ToF), UV-vis spectroscopy and high-performance liquid chromatography. Authors propose a theoretical mechanism for condensation reaction resulting in BF2-curcumin complexes.

Conclusions. The condensation reaction of appropriate aldehydes and acetylacetone difluoroborinate is a good and efficient way to synthesise new curcuminoids. These new compounds are planned to be further studied for their biological activity.

Keywords: curcumins; curcumin complexes; synthesis

81

Optimization of Approaches to Dispensing of OTC Drugs and Medicinal Cosmetics for Pediculosis Treatment in Ukraine

Viktoriia Propisnova[1]*,
Svetlana Misiurova[2], Tetyana Sanyk[2]

[1] Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka str. 3, 60-806 Poznan, Poland

[2] Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str. 27, 61057 Kharkiv, Ukraine

*corresponding author: vpropisnova@ump.edu.pl

The presented work is devoted to study the experience of using and the structure of the population's adherence to certain remedies that affect ectoparasites, to identify problems that arise during the self-usage of these remedies, to develop approaches to these problems solution.

Pediculosis is a world-widely common disease, especially among children who visit children's groups. Despite the variety of drugs for the pediculosis treatment and various formulations (sprays, shampoos, ointments, emulsions, creams, etc.), it is difficult to get rid of lice because they can develop resistance to some drugs.

In order to implement high-quality pharmaceutical care it is necessary to improve information and advisory assistance based on the assessment of clinical and pharmaceutical characteristics of products. Therefore "Pharmacist's Protocols when dispensing OTC drugs for the pediculosis treatment" updating is important for Ukrainian pharmacy.

The survey showed that Ukrainian residents quite often use pediculosis remedies on their own or based on the friend recommendations (40%), without consulting a doctor or pharmacist. It can lead to the incorrect use of medicines and result in the ineffectiveness of treatment, the development of resistance in lice or the appearance of side effects.

There are a wide set of medicines and medical cosmetics for pediculosis in Ukraine. According to the results of the survey preference is given to permethrin-based preparations (32%) and to medical cosmetics (34%). Errors and the development of side effects when using anti-pediculosis agents were found in 14% of respondents.

Information to the "Pharmacist's Protocols when dispensing OTC drugs for the pediculosis treatment" have been added:

- the obligatory test for an allergic reaction before using medicines;
- the need to specify the age of a child affected by pediculosis and the age when certain remedies can be used;
- the specifics of using medical cosmetics based on dimethicone and essential oils.

Keywords: pediculosis; OTC drugs; medicinal cosmetics; pharmaceutical care

82

Nowe pochodne kurkuminy jako potencjalne związki przeciwdrobnoustrojowe – synteza i charakterystyka fizykochemiczna

Kinga Przybylska, Paweł Bakun, Dariusz T. Młynarczyk*

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

*autor korespondencyjny: mlynarczykd@ump.edu.pl

Infekcje bakteryjne stały się poważnym problemem w nowoczesnej medycynie. Jedną z głównych przyczyn takiego stanu rzeczy jest wykształcenie przez bakterie oporności lekowej na obecnie stosowane antybiotyki. Dodatkowo, występowanie oporności krzyżowej, między innymi poprzez występowanie nieselektywnych pomp efluksowych, obniża skuteczność aktualnych terapii [1,2].

W związku z tym, wiele uwagi poświęca się nowym związkom lub modyfikacjom istniejących aktywnych cząsteczek, które mogłyby pomóc w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych. Kurkumina jest polifenolem naturalnie występującym w kłączu C*urcuma longa*. Kurkumina wykazuje wiele właściwości biologicznych, włączając w to aktywność przeciwbakteryjną. Wykazano, że kurkumina blokuje wzrost bakterii poprzez hamowanie czynników zjadliwości bakterii, hamowanie formowania bakteryjnego biofilmu oraz zapobieganie adhezji bakterii do receptorów gospodarza [3].

W przedstawionym badaniu otrzymano nowe pochodne kurkuminy, które mogłyby wykazywać potencjalne działanie przeciwbakteryjne przy jednocześnie poprawionych właściwościach farmakokinetycznych. Poprzez zablokowanie grupy β-diketonowej uzyskane pochodne wykazywać będą wyższą trwałość w organizmie, a poprzez to lepszą aktywność. Uzyskane pochodne zostały otrzymane na drodze kondensacji Knoevenagela, wyizolowane chromatograficznie i scharakteryzowane z wykorzystaniem metod spektralnych, takich jak NMR oraz UV-Vis.

Słowa kluczowe: kurkumina; spektroskopia NMR; synteza; związki przeciwdrobnoustrojowe

Podziękowania: *Badania zostały częściowo sfinansowane z projektu Narodowego Centrum Nauki nr 2019/35/B/NZ7/01165.*

Piśmiennictwo

1. Hasan Abusaiba T, AL-Harmoosh R. Systematic Reviews in Pharmacy 2020;11:817–23. https://doi.org/10.31838/srp.2020.6.118.
2. Cassini A et al. Lancet Infect Dis 2019;19:56–66. https://doi.org/10.1016/S1473-3099–(18)30605-4.
3. Zheng D et al. C&B 2020;17, e2000171. https://doi.org/10.1002/cbdv.202000171.

New curcumin derivatives as potential antimicrobial agents – synthesis and physicochemical characterization

Kinga Przybylska, Pawel Bakun, Dariusz T. Młynarczyk*

Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznan

*corresponding author: mlynarczykd@ump.edu.pl

Bacterial infections have become a serious problem in modern medicine. One of the main reasons for this is the development of drug resistance by bacteria to currently used antibiotics. In addition, the occurrence of cross-resistance, among other things through the presence of non-selective efflux pumps, reduces the effectiveness of current therapies [1,2].

Consequently, much attention is being paid to new compounds or modifications of existing active molecules that could help combat bacterial infections. Curcumin is a polyphenol naturally found in the rhizome of Curcuma longa. Curcumin exhibits many biological properties, including antimicrobial activity. Curcumin has been shown to block bacterial growth by inhibiting bacterial virulence factors, inhibiting bacterial biofilm formation, and preventing bacterial adhesion to host receptors [3].

In the study presented here, new curcumin derivatives were obtained that could exhibit potential antimicrobial activity with improved pharmacokinetic properties at the same time. By blocking the β-diketone group, the obtained derivatives will exhibit higher persistence in the body and thus better activity. The obtained derivatives were obtained by Knoevenagel condensation, chromatographically isolated and characterized using spectral methods such as NMR and UV-Vis.

Keywords: antimicrobial agents; curcumin; NMR spectroscopy; synthesis

Acknowledgements: *This study was partially founded by National Science Centre, Poland, under grant number 2019/35/B/NZ7/01165.*

References

1. Hasan Abusaiba T, AL-Harmoosh R. Systematic Reviews in Pharmacy 2020;11:817–23. https://doi.org/10.31838/srp.2020.6.118.
2. Cassini A et al. Lancet Infect Dis 2019;19:56–66. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
3. Zheng D et al. C&B 2020;17, e2000171. https://doi.org/10.1002/cbdv.202000171.

83

Nowe arylowe połączenia selenoeterów o działaniu na receptory serotoninowe, w poszukiwaniu innowacyjnego leku chorób ośrodkowego układu nerwowego

Patryk Pyka[1]*, Magdalena Nycz[1], Grzegorz Satała[2], Sabina Podlewska[2], Ewelina Honkisz-Orzechowska[1], Wawrzyniec Haberek[1], Héctor García Sánchez[1], Muhammad Jawad Nasim[3], Yannick Ney[3], Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Ewa Szymańska[1], Claus Jacob[3], Jadwiga Handzlik[1]

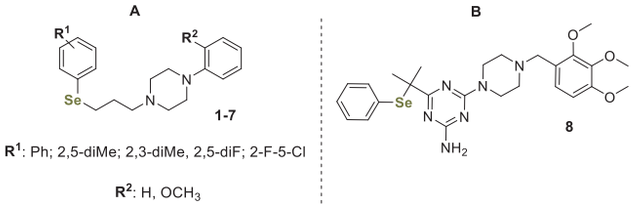
[1] *Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

[2] *Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Zakład Chemii Leków, Smętna 12, 31-343, Kraków, Polska*

[3] *Division of Bioorganic Chemistry, School of Pharmacy, Saarland University, Campus B 2.1, D-66123, Saarbruecken, Germany*

*autor korespondencyjny: patryk98.pyka@student.uj.edu.pl

Receptory serotoninowe (5-HTR) znane są ze swojego fundamentalnego działania w wielu schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego. Poszukiwanie nowych związków działających jako selektywni antagoniści lub jako ligandy wielocelowe jest interesującym podejściem we współczesnej chemii medycznej receptorów serotoninowych. W przedstawionych badaniach zsyntetyzowano i zbadano osiem związków (**1-8**) zawierających ugrupowanie selenoeterowe, reprezentujących dwie grupy: fenylopiperazyny (A) oraz pochodne 1,3,5-triazyny (B). Dla związków z grupy A przeprowadzone zostało również modelowanie molekularne do modelu homologicznego receptora 5-HT_7.



Ryc. 1. Fenylopiperazyny **1-7** (grupa A) oraz pochodna 1,3,5-triazyny **8** (grupa B)

Synteza obejmowała trzyetapowy szlak zawierający reakcje N-alkilowania, reakcję Grignarda, rozszczepienie diselenku oraz cykliczną kondensację. Związki przebadano farmakologicznie w teście wiązania radioliganda *in vitro* dla receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_6 oraz 5-HT_7. Dla najaktywniejszej fenylopiperazyny (**6**; 5-HT_{1A} Ki = 4 nM) przeprowadzono również test neurotoksyczności *in vitro*. Związki z grupy A (**3**, **4**, **7**) wykazały zadowalające powinowactwo do receptora 5-HT_{1A} oraz 5-HT_7, co czyni je atrakcyjnymi ligandami wielocelowymi.

Słowa kluczowe: receptory serotoninowe; fenylopiperazyna; 1,3,5-triazyna; selenoeter

Podziękowania: *Badania częściowo finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (grant UMO-2018/31/B/NZ7/02160). Część syntez została przeprowadzona w ramach Studenckiego Koła Naukowego Chemii Medycznej UJCM.*

New aryl-selenoether compounds acting on serotonin receptors in search for innovative drugs of CNS diseases

Patryk Pyka[1]*, Magdalena Nycz[1], Grzegorz Satała[2], Sabina Podlewska[2], Ewelina Honkisz-Orzechowska[1], Wawrzyniec Haberek[1], Héctor García Sánchez[1], Muhammad Jawad Nasim[3], Yannick Ney[3], Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Ewa Szymańska[1], Claus Jacob[3], Jadwiga Handzlik[1]

[1] *Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Jagiellonian University, Medical College, Medyczna 9, PL 30-688 Cracow, Poland*

[2] *Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Department of Medicinal Chemistry Smętna 12, 31-343, Cracow, Poland*

[3] *Division of Bioorganic Chemistry, School of Pharmacy, Saarland University, Campus B 2.1, D-66123, Saarbruecken, Germany*

*corresponding author: patryk98.pyka@student.uj.edu.pl

Serotonin receptors (5-HTR) are known for their fundamental action in many central nervous system disorders. Searching for new compounds that act as selective antagonists or as a multitarget ligand is an interesting approach in the modern medicinal chemistry of serotonin receptors. In this research, eights compounds (**1-8**) containing selenoether moiety, divided into two groups: phenylpiperazines (A) and 1,3,5-triazine derivative (B), were synthesized and investigated. Molecular modeling towards the 5-HT$_7$ receptor homology model was also performed for compounds within group A.

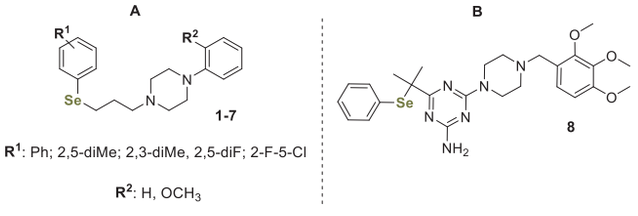


Fig. 1. Phenylpiperazines **1-7** (A) and 1,3,5-triazine derivative **8** (B)

Synthesis comprehended three step pathways, including: N-alkylation, Grignard reaction, diselenide cleavage and cyclic condensation. *In vitro* radioligand binding assays, for the compounds towards the 5-HT$_{1A}$, 5-HT$_{2A}$, 5-HT$_6$ and 5-HT$_7$ receptors, were done. For the most potent phenylpiperazine (**6**; 5-HT$_{1A}$ Ki = 4 nM) *in vitro* neurotoxicity was examined. Members of group A (**3**, **4**, **7**) revealed satisfactory affinities for both 5-HT$_{1A}$ and 5-HT$_7$ receptors, making them an appealing multitarget ligands.

Keywords: serotonin receptors; phenylpiperazine; 1,3,5-triazine; selenoether

Acknowledgements: *Partly supported by the National Science Centre (grant UMO-2018/31/B/NZ7/02160). Part of syntheses performed within the Student Medicinal Chemistry Scientific Group JU MC (Studenckie Koło Chemii Medycznej, UJCM).*

Wpływ atomu tlenowca w linkerze na powinowactwo do receptora 5-HT$_6$R i działanie prokognitywne naftylowych pochodnych 1,3,5-triazyny

Patryk Pyka[1], Natalia Wilczyńska-Zawal[2], Kinga Czarnota-Łydka[1], Magdalena Jastrzębska-Więsek[2], Sylwia Sudoł-Tałaj[1], Małgorzata Więcek[1], Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Grzegorz Satała[3], Wawrzyniec Haberek[1], Anna Partyka[2], Anna Wesołowska[2], Jadwiga Handzlik[1]*

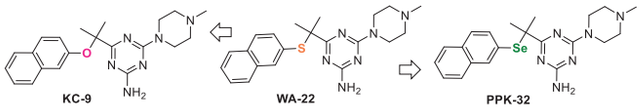
[1] *Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

[2] *Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

[3] *Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, Zakład Chemii Leków, Smętna 12, 31-343, Kraków, Polska*

*autor korespondencyjny: j.handzlik@uj.edu.pl

Arylowe pochodne 4-(4-metylpiperazyno-1-ylo)-1,3,5-triazyny to nowa grupa wysoce aktywnych ligandów receptora serotoninowego 5-HT$_6$ (5-HT$_6$R), wśród których pochodne naftylowe wykazały również wysoką aktywność w testach behawioralnych – obiecującą dla potencjalnych terapii chorób neurodegeneracyjnych. Jednym z najaktywniejszych połączeń okazała się pochodna naftylowa z linkerem tioeterowym **WA-22** (Ryc. 1). Celem prezentowanych badań była synteza analogów **WA-22**: tlenowego (**KC-9**) i selenowego (**PPK32**) oraz analiza porównawcza aktywności farmakologicznej *in vitro* i *in vivo* w kontekście różnic występującego w linkerze tlenowca.



Ryc. 1. Tioeter **WA-22** i jego analogi strukturalne: **KC-9** (O) i **PPK-32** (Se)

Związki otrzymano na drodze dwóch różnych 2- (**KC-9**) lub 3-etapowych ścieżek syntetycznych, z wykorzystaniem związku Grignarda do syntezy diselenku, alkilowania (w atmosferze argonu dla **PPK-32**) oraz kondensacji cyklizujących. Wyniki badań farmakologicznych wykazały wyższe powinowactwo do 5-HT$_6$R związków: **PPK-32** i **WA22** niż **KC-9**, a także wysoką aktywność odwracającą zaburzenia pamięci u szczurów. Natomiast **PPK-32**, mimo silniejszej aktywności prokognitywnej niż **WA-22**, nie wykazał działania przeciwdepresyjnego.

Słowa kluczowe: receptor 5-HT$_6$; 1,3,5-triazyna; testy behawioralne; selenoeter; tioeter

Podziękowania: *Badania częściowo finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (grant UMO-2018/31/B/NZ7/02160). Część syntez została przeprowadzona w ramach Studenckiego Koła Naukowego Chemii Medycznej UJCM.*

Influence of chalcogen atom in linker on 5-HT$_6$ receptor affinity and procognitive effects of naphthyl 1,3,5-triazine derivatives

Patryk Pyka[1], Natalia Wilczyńska-Zawal[2], Kinga Czarnota-Łydka[1], Magdalena Jastrzębska-Więsek[2], Sylwia Sudoł-Tałaj[1], Małgorzata Więcek[1], Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Grzegorz Satała[3], Wawrzyniec Haberek[1], Anna Partyka[2], Anna Wesołowska[2], Jadwiga Handzlik[1]*

[1] *Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland*

[2] *Department of Clinical Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland*

[3] *Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Department of Medicinal Chemistry Smętna 12, 31-343, Cracow, Poland*

*corresponding author: j.handzlik@uj.edu.pl

Aryl derivatives of 4-(4-methylpiperazine-1-yl)-1,3,5-triazine are a new group of potent 5-HT$_6$ receptor (5-HT$_6$R) ligands, among which naphthyl derivatives have also demonstrated a high activity in behavioral tests *in vivo* – promising for potential therapy of neurodegenerative diseases. A naphthyl derivative with thioether linker **WA-22** (Fig. 1) was one of the most potent agents. Thus, the aim of this research was the synthesis of **WA-22** analogues: the oxygen (**KC9**) and the selenium (**PPK-32**) ones as well as the comparative analysis of pharmacological activity *in vitro* and *in vivo* in the context of chalcogen differences of the three compounds.

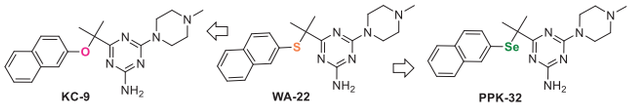


Fig. 1. Thioether **WA-22** and its structural analogues: **KC-9** (O) and **PPK-32** (Se)

Compounds were obtained within two different 2- (**KC-9**) or 3-step synthetic pathways, using a Grignard compound for diselenide synthesis, alkylation (under argon for **PPK-32**) and cyclic condensations. Results of the pharmacological studies showed a higher 5-HT$_6$R affinities for the compounds: **PPK-32** and **WA-22**, comparing to **KC-9**, followed by their strong reversing memory deficit effects in rats – more potent was the Se-compound; however, it did not have an antidepressant effect as compared with **WA-22**.

Keywords: 5-HT$_6$ receptor; 1,3,5-triazine; behavioral tests; selenoether, thioether

Partly *supported by the National Science Centre (grant UMO-2018/31/B/NZ7/02160). Part of syntheses performed within the Student Medicinal Chemistry Scientific Group JU MC.*

85

Modele bariery krew-mózg oparte na liniach komórkowych

Piotr Ruszkowski*, Irene Gorazd, Zuzanna Borkowska

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

*autor korespondencyjny: pruszkowski@gmail.com

Bariera krew-mózg jest aktywnym interfejsem między krążeniem obwodowym, a ośrodkowym układem nerwowym (OUN). Spełnia podwójną funkcję: bariera ogranicza transport z krwi do mózgu potencjalnych toksycznych ksenobiotyków, a funkcja nośnika odpowiada za transport składników odżywczych do mózgu oraz usuwanie metabolitów. Transport przez barierę krew-mózg (BKM) jest istotnym czynnikiem w farmakodynamicznym i farmakokinetycznym wpływie ksenobiotyków i wielu leków działających w obrębie OUN. Modele BKM *in vitro* mogą stanowić narzędzia prognostyczne do oceny zmienności w działaniu leków psychotropowych i przeciwnowotworowych, dostarczać informacji farmakodynamicznych, a ponieważ nie mają ograniczeń etycznych są również łatwiejsze do wykorzystania w eksperymentach. Opracowano modele hodowli komórkowych, oparte albo na komórkach pierwotnych, lub na unieśmiertelnionych ludzkich liniach komórek śródbłonka mózgu, tak aby ułatwić badania *in vitro* oceniające transport leków do mózgu oraz przeprowadzić badania fizjologii i patofizjologii komórek śródbłonka mózgowego. Głównym celem naszych badań był pomiar szybkości przenikania przez BKM- temozolomidu (TMZ) w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi – lamotryginą (LTG) i kwasem walproinowym (VPA). Temozolomid jest skutecznym lekiem stosowanym w terapii glejaka wielopostaciowego, ale jego terapeutyczne stężenie w tkance mózgowej jest niekiedy nieadekwatne dla farmakoterapii. W połączeniu z LTG, temozolomid może zwiększać przenikanie przez BKM i jednocześnie zmniejszać częstość napadów drgawkowych podczas farmakoterapii przeciwnowotworowej. Badane oddziaływanie między tymi dwoma lekami daje większą nadzieję na skuteczne leczenia drgawek współistniejących z guzami mózgu, w szczególności z glejakiem. Ponadto określono, że kombinacja tych leków badana w niższym zakresie stężeń, znacznie wolniej przenika przez barierę krew-mózg i nie jest w stanie wywołać spodziewanych efektów terapeutycznych w OUN.

Blood-brain barrier models based on cell lines

Piotr Ruszkowski*, Irene Gorazd, Zuzanna Borkowska

Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3 Street, Poznan, Poland

*corresponding author: pruszkowski@gmail.com

The blood-brain barrier is an active interface between the circulation and the central nervous system (CNS) with a dual function: the barrier function restricts the transport from the blood to the brain of potential toxic xenobiotics, and the carrier function is responsible for the transport of nutrients to the brain

and removal of metabolites. Transport across the bloodbrain barrier (BBB) is a relevant factor in the pharmacodynamic and pharmacokinetic action of xenobiotics and many drugs with activity located in the brain tissue. *In vitro* BBB models could represent predictive tools to evaluate batch-to-batch variability, provide mechanistic informations, lack ethical constraints and have many economical advantages. Cell culture models, based on either primary cells or immortalized brain endothelial cell lines, have been developed, in order to facilitate *in vitro* studies of drug transport to the brain and studies of endothelial cell biology and pathophysiology. The main purpose of the research was to measure the penetration speed through the BBB of temozolomide (TMZ) in combination with the antiepileptic drugs – lamotrigine (LTG) and valproic acid (VPA). Although temozolomide is an effective drug used in the therapy of glioblastoma, its therapeutic concentration in the brain tissue is sometimes non-adequate. In combination with LTG, temozolomide can increase the penetration through BBB and at the same time reduces the frequency of seizure episodes during anti-cancer pharmacotherapy. The studied interaction between these two drugs gives the greatest hope for the effectiveness of the treatment of convulsions, coexisting with brain tumors, in particular with glioblastoma. Furthermore we detected that the combination of these drugs in a lower micro molar concentration penetrates the blood-brain barrier much slower and is unable to achieve therapeutic effects in the CNS.

86

Wpływ nowych hybryd kannabidiolu z wybranymi NLPZ na czynniki transkrypcyjne NF-κB oraz STAT w komórkach glejaka wielopostaciowego

Anna Rybarczyk[1], Aleksandra Majchrzak-Celińska[1], Anna Pawełczyk[2], Lucjusz Zaprutko[2], Violetta Krajka-Kuźniak[1]*

[1] Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 60-781 Poznań, Święcickiego 4, Poland

[2] Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 60-781 Poznań, Grunwaldzka 6, Poland

*autor korespondencyjny: vkrajka@ump.edu.pl

Glejak wielopostaciowy (GBM) jest najczęściej występującym złośliwym nowotworem mózgu o bardzo złych rokowaniach. Dlatego poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych. Jednym z takich rozwiązań jest celowanie w komórkowe ścieżki sygnalizacyjne wykorzystując substancje pochodzenia naturalnego oraz syntetycznego.

Ostatnie badania wykazały, że kannabidiol (CBD) hamuje proliferację komórek GBM. Ponadto niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mają udokumentowaną rolę w prewencji nowotworów. Nasza hipoteza badawcza zakłada, że połączenie CBD z NLPZ może wzmocnić działanie CBD oraz zapobiec działaniom niepożądanym NLPZ.

Stąd celem niniejszego badania była ocena aktywności przeciwnowotworowej trzech nowych hybryd CBD z ibuprofenem, ketoprofenem i naproksenem w odniesieniu do żywotności linii komórek GBM, a także ich wpływu na poziom czynników transkrypcyjnych NF-κB, STAT3 i STAT5.

Komórki linii U-138 MG i T98G zostały poddane działaniu hybryd: CBD z ibuprofenem, CBD z ketoprofenem i CBD z naproksenem w stężeniach odpowiednio 10 μM i 50 μM wybranych na podstawie testu MTT. Do analizy poziomu NF-κB, STAT3, oraz STAT5 wykorzystano Luminex MagPix System.

Nowe hybrydy CBD z NLPZ wywierały wpływ na czynniki transkrypcyjne NF-κB, STAT3 i STAT5 w obu badanych liniach GBM. Największą cytotoksyczność w odniesieniu do obu linii komórkowych GBM wykazała hybryda CBD z ibuprofenem. Obniżenie poziomu czynnika transkrypcyjnego NF-κB wykazano pod wpływem CBD z ketoprofenem oraz CBD z naproksenem w obu badanych liniach GBM oraz CBD z ibuprofenem wyłącznie w linii U138 MG. Natomiast spadek poziomu STAT3 i STAT5 zanotowano po traktowaniu komórek hybrydami CBD z ibuprofenem oraz CBD z naproksenem.

Przeprowadzone badania częściowo wyjaśniają mechanizm działania nowych hybryd, wskazując hybrydę CBD z naproksenem jako najsilniejszy modulator analizowanych czynników transkrypcyjnych NF-κB, STAT3 i STAT5.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy (GBM); hybrydy kanabidiolu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; NF-κB; STAT

Finansowanie: *Projekt był wspierany finansowo przez Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska.*

The effect of the new hybrids of cannabidiol with selected NSAIDs on the NF-κB and STAT transcription factors in glioblastoma cells

Anna Rybarczyk[1], Aleksandra Majchrzak-Celińska[1], Anna Pawełczyk[2], Lucjusz Zaprutko[2], Violetta Krajka-Kuźniak[1]**

[1] Department of Pharmaceutical Biochemistry, Poznan University of Medical Sciences, 60-781 Poznań, Świecickiego 4, Poland

[2] Department of Organic Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, 60-781 Poznań, Grunwaldzka 6, Poland

*corresponding author: vkrajka@ump.edu.pl

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant brain tumour with a very poor prognosis. Consequently, new treatment approaches are currently being sought. One of them is targeting dysregulated cellular signalling pathways using natural and synthetic substances. Recent studies demonstrated that cannabidiol (CBD) inhibits the proliferation of GBM cells. Also, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were approved for the prevention of cancers. We hypothesize that coupling CBD with NSAIDs may enhance the effect of CBD and prevent the unfavourable side effects related to NSAIDs.

Thus, the aim of this study was to evaluate the antitumor activity of three new hybrids of CBD with ibuprofen, ketoprofen, and naproxen regarding the viability of GBM cells, as well as their effects on the levels of transcription factors NF-κB, STAT3, and STAT5.

U-138 MG and T98G cell lines were treated with hybrids: CBD with ibuprofen, CBD with ketoprofen, and CBD with naproxen at the concentration of 10 μM and 50 μM selected

based on MTT assay. The level of NF-κB, STAT3, and STAT5 was assessed using Luminex MagPix System.

The novel CBD/NSAIDs hybrids modulate transcription factors NF-κB, STAT3, STAT5 in both studied GBM lines. The highest cytotoxicity against both GBM cell lines was shown for CBD with ibuprofen hybrid. The decrease in NF-κB levels was demonstrated by CBD with ketoprofen, and CBD with naproxen in both tested GBM lines and CBD with ibuprofen only in the U-138 MG line. In contrast, a decrease in STAT3 and STAT5 levels was noted after treatment of cells with CBD/ibuprofen and CBD/naproxen hybrids.

The performed study partially elucidates the new hybrid's mechanism of action, indicating the CBD with naproxen hybrid as the most potent modulator of NF-κB, STAT3, STAT5 transcription factors.

Keywords: glioblastoma multiforme (GBM); hybrids of cannabidiol with non-steroid antiinflammatory drugs; NF-κB; STAT

Funding: *The project was supported by Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland.*

87

Związek stężenia metforminy we krwi i jej interakcji ze skutecznością leczenia uzupełniającego u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 – wstępne dane

Aleksandra Sajko[1], Małgorzata Bekier[1]*, Danuta Szkutnik-Fiedler[1], Aleksandra Uruska[2]

[1] Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

[2] Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala. F. Raszei w Poznaniu

*autor korespondencyjny: gosia.bekier01@gmail.com

Wstęp. Obniżona wrażliwość na insulinę często wiąże się z otyłością i cukrzycą typu 2, chociaż kliniczne cechy insulinooporności (IR) występują również u wielu pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1D) [1]. Współwystępowanie T1D z cechami obniżonej wrażliwości na insulinę nazywa się „double diabetes" (DD) [2]. W dużym badaniu epidemiologicznym Merger i wsp. wykazali, że u 25,5% pacjentów z T1D współwystępował zespół metaboliczny. Osoby z DD wykazywały istotnie więcej powikłań makro i mikronaczyniowych [1]. Pacjenci z DD wymagali istotnie wyższej dobowej dawki insuliny oraz wyższej dawki na kg masy ciała [3].

Cel. Celem naszego badania jest ocena skuteczności klinicznej metforminy u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 oraz ocena związku skuteczności ze stężeniem metforminy we krwi.

Metoda. Próbki krwi pobrane do rutynowych badań – morfologia, HbA1c, czynność wątroby i nerek, profil lipidowy zostały przebadane w laboratorium szpitalnym. Próbki krwi do pomiaru stężenia metforminy pobrano przed przyjęciem pierwszej tabletki i 14 oraz 28 dnia terapii. Przeanalizowaliśmy wyniki pierwszych 5 uczestników za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej HPLC z detektorem UV-VIS ($\lambda = 236$ nm).

Wyniki. Metforminę oznaczono w każdej próbce pobranej w 14 i 28 dniu od rozpoczęcia badania. Zmniejszenie dawki insuliny odnotowano u 3 z 5 pacjentów (o śr. 12,49 j), a zmniejszenie masy ciała (o śr. 1,78 kg) u 4 z 5 badanych.

Wnioski. Wartości uzyskane z oznaczenia stężeń metforminy w osoczu pacjentów utrzymywały się na poziomie <1 μg/ml, co oznacza, że osiągnięto stan stacjonarny, a pacjenci stosowali się do zaleceń lekarskich (compliance). Obserwowana utrata masy ciała i zmniejszenie ilości jednostek przyjmowanej insuliny u części pacjentów może wskazywać na pozytywny wpływ metforminy na wyrównanie metaboliczne u pacjentów z cukrzycą typu 1. Wyniki badania wydają się obiecujące, a dodanie metforminy do farmakoterapii osób z cukrzycą typu 1 może zmniejszyć dobową dawkę insuliny i pomóc w zmniejszeniu masy ciała, dlatego kontynuujemy nasze badania, aby sprawdzić zależności na większej ilości danych.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, insulinooporność, metformina

Piśmiennictwo

1. Uruska, A., et. al. (2010). Insulin Resistance is Associated with Microangiopathy in Type 1 Diabetic Patients Treated with Intensive Insulin Therapy from the Onset of Disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 118: 478 – 484.
2. Vella S., et al. (2010) The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. Diabetologia. 53(5):809-20.
3. Merger S.R., et al. (2016) Prevalence and comorbidities of double diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 119:48-56.

Concentration of metformin in the blood and its interactions are related to the effectiveness as adjuvant therapy in adults with type 1 diabetes – preliminary data

Aleksandra Sajko[1], Małgorzata Bekier[1]*, Danuta Szkutnik-Fiedler[1], Aleksandra Uruska[2]

[1] Poznan University of Medical Sciences, Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy

[2] Department and Clinic of Internal Diseases and Diabetology of the Poznań University of Medical Sciences and the Department of Diabetology and Internal Diseases of the Hospital. F. Raszeja in Poznań

*corresponding author: gosia.bekier01@gmail.com

Background. Decreased insulin sensitivity is often linked with obesity and type 2 diabetes, though clinical features of insulin resistance (IR) are also present in many patients with type 1 diabetes (T1D) [1]. Co-occurrence T1D with features of decreased insulin sensitivity is called "double diabetes" (DD) [2]. Merger et al. in a large epidemiological study showed that a total of 25.5% of patients with T1D additionally presented the metabolic syndrome. Persons with double diabetes showed significantly more macrovascular and microvascular complications [1]. Patients with double diabetes required a significantly higher daily insulin dose and also a higher dose per kg body weight [3].

Objectives. The aim of our study is to investigate metformin clinical effectiveness in adults with type 1 diabetes and assessment of the relationship between effectiveness and concentration of metformin in the blood.

Methods. Blood samples collected for routine tests – morphology, HbA1c, liver and kidney function, lipid profile were tested by hospital laboratories. Blood samples for

measurement of metformin levels were collected before taking the first tablet and 14, 28 days after. We analyzed the results of the first 5 participants using HPLC high performance liquid chromatography with a UV-VIS detector (λ = 236 nm).

Results. Metformin was marked in every sample taken after 14 and 28 days of the beginning of the study. Reduced insulin dose was noted in 3 of 5 patients (avg. 12,49 j) and weight loss (avg. 1,78 kg) in 4 of 5 participants.

Conclusions. Values obtained from a study of the plasma levels of metformin in patients were maintained at <1 µg / ml, which means that steady state was reached, and patients followed medical recommendations (compliance). Observed weight loss and decrease in insulin units, taken by some patients may indicate a positive effect of metformin on carbohydrate metabolism in patients with type 1 diabetes. The results of the study seem promising, and the addition of metformin to pharmacotherapy people with type 1 diabetes may reduce the daily dose insulin and help reduce body weight or improve metabolic control. Therefore, we continue our research to check dependencies on more data.

Keywords: diabetes type 1; insulin resistance; metformin

References

1. Uruska, A., et. al. (2010). Insulin Resistance is Associated with Microangiopathy in Type 1 Diabetic Patients Treated with Intensive Insulin Therapy from the Onset of Disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 118: 478 – 484.
2. Vella S., et al. (2010) The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. Diabetologia. 53(5):809-20.
3. Merger S.R., et al. (2016) Prevalence and comorbidities of double diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 119:48-56.

88

Synteza soli [1,2,4]triazolo-[4,3-a]chinolin-2-iowych – prekursory N-heterocyklicznych karbenów

Jarosław Sączewski[1]*, Łukasz Popenda[2], Joanna Fedorowicz[3], Maria Gdaniec[4]

[1] *Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska*

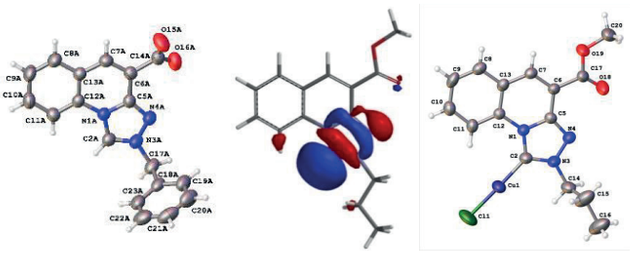
[2] *Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Polska*

[3] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska*

[4] *Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, 61-614 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: js@gumed.edu.pl

Karbeny są obojętnymi związkami zawierającymi dwuwartościowy atom węgla i sześcioelektronową powłokę walencyjną. Niekompletny oktet elektronów i koordynacyjne nienasycenie atomu węgla sprawiają, że są to formy wysoce reaktywne i niestabilne. *N*-heterocykliczne karbeny (NHC) okazały się doskonałymi ligandami metali przejściowych, stąd ich kompleksy znalazły znaczną liczbę zastosowań, m.in. w sprzęganiu krzyżowym, metatezie olefin oraz katalizie asymetrycznej. Powinowactwo ligandów NHC do metali przejściowych można zracjonalizować za pomocą σ-donorowych właściwości zhybrydyzowanej pojedynczej pary elektronowej sp^2, która jest koordynowana przez pusty orbital σ metalu przejściowego. Dodatkowo wiązanie metal-ligand obejmuje również oddziaływania pustego orbitalu π karbenu z orbitalami π atomów azotu pierścienia heterocyklicznego.



Wiele kompleksów metal-karben wykazuje działanie przeciwnowotworowe i przeciwbakteryjne. Uważa się, że aktywność biologiczna takich połączeń warunkowana jest lipofilnością i stabilnością kompleksów. Opracowano nowy szkielet typu NHC, tj. sole [1,2,4]triazolo[4,3-a]chinolin-2-iowe, gdzie kwasowość C2-H może być modyfikowana. Świadczą o tym różnice przesunięć chemicznych (NMR) oraz zróżnicowane teoretyczne wskaźniki względnej energii tworzenia karbenów (CREF). Lipofilowość układu można łatwo zmieniać poprzez modyfikację grup estrowych lub amidowych C6.

Słowa kluczowe: *N*-heterocykliczne karbeny; kompleksy metali; obliczenia metodą DFT

Piśmiennictwo

1. Ramsden C.A., et al. (2016). Quantitative Index of the Relative Ease of Formation and σ-Bonding Strength of N-Heterocyclic Carbenes; J. Org. Chem. 81, 10295−10301

Synthesis of [1,2,4]triazolo [4,3-a]quinolin-2-ium salts – N-heterocyclic carbene precursors

Jarosław Sączewski[1]*, Łukasz Popenda[2], Joanna Fedorowicz[3], Maria Gdaniec[4]

[1] *Department of Organic Chemistry, Medical University of Gdańsk, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Poland*

[2] *NanoBioMedical Centre Adam Mickiewicz University in Poznań, ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Poland*

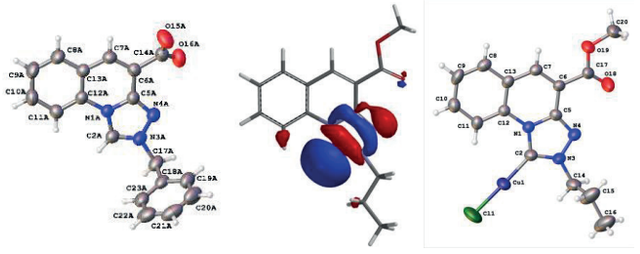
[3] *Department of Chemical Technology of Drugs, Medical University of Gdańsk, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Poland*

[4] *Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, 61-614 Poznań, Poland*

*corresponding author: js@gumed.edu.pl

Carbenes are defined as neutral compounds incorporating a divalent carbon atom and sixelectron valence shell. The incomplete electron octet and coordinative unsaturation of the carbon atom render them highly reactive and unstable species. N-heterocyclic carbenes (NHC) proved to be excellent ligands for transition metals, hence their complexes found a notable number of applications, including metallopharmaceuticals, organometallic materials (metalorganic frameworks, liquid crystals, photoactive materials, coordination polymers), homogeneous catalysis (cross-coupling, olefin metathesis,

asymmetric catalysis), and coordination to surfaces. The affinity of NHC ligands to transition metals can be rationalized with their natural σ-donor ability of the formal sp^2-hybridized lone pair, which is available for donation into a σ-accepting orbital of the transition metal. Additionally, metal-ligand binding involves also π-back bonding into the carbene π-orbital and π-donation from the carbene nitrogen π-orbitals.



Metal-carbene complexes are potent anti-cancer and antibacterial agents and their biological activity is believed to be conditioned by lipophilicity and stability of the complexes. We have developed a new NHC framework, *i.e.* [1,2,4] triazolo[4,3-a]quinolin-2-ium salts, where C2-H acidity can be tuned as evidenced by the chemical shifts (NMR) and the theoretical Carbene Relative Energy of Formation (CREF) indexes. Lipophilicity of the system can be easily adjusted by modification of the C6 ester or amide groups.

Keywords: *N*-heterocyclic carbenes, metal complexes, density functional calculations (DFT)

References

1. Ramsden C.A., et al. (2016). Quantitative Index of the Relative Ease of Formation and σ-Bonding Strength of N-Heterocyclic Carbenes; J. Org. Chem. 81, 10295−10301

89

Wstępny dobór składników stałych dyspersji trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych w matrycach fosfolipidowo-polimerowych z wykorzystaniem metody skaningowej kalorymetrii różnicowej

Aleksandra Słaba, Julia Liwarska,
Mikołaj Czajkowski, Paulina Skupin-Mrugalska*

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

*autor korespondencyjny: psmrugalska@ump.edu.pl

Metody analizy termicznej są wykorzystywane do badania przemian fazowych zachodzących podczas zmian temperatury i są standardowymi technikami charakteryzowania ciał stałych. Skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC) jest jedną z podstawowych metod analizy termicznej, umożliwiającą przeprowadzenie pomiarów ilościowych i jakościowych zjawisk termicznych oraz ich matematycznego opisu za pomocą entalpii zmian, stosowaną powszechnie w badaniach amorficznych stałych dyspersji.

Celem prezentowanej pracy był dobór optymalnego udziału masowego modelowej substancji leczniczej klasy II Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (tj. felodypiny) w matrycach polimerowo-fosfolipidowych, oraz ustalenie składu matryc, złożonych z wybranych fosfolipidów (Phospholipon P90H, LIPOID P 75-3, LIPOID E80) i polimerów (PVP30, PVA64, HPMCAS) z wykorzystaniem metody DSC.

Stałe dyspersje otrzymano przez stapianie w aluminiowych tygielkach przy użyciu różnicowego kalorymetru skaningowego DSC 214 Polyma, Netzsch. Mieszaniny poddano mieleniu przez 5 minut przy użyciu 2 mm szklanych kulek w młynku kulowym. Uzyskane mieszaniny poddano trzem cyklom ogrzewania i chłodzenia w zakresie temperatur od 20°C do 220°C ze stałą szybkością 10°C/min. Próbki trzymano w punktach końcowych przez 2 minuty. Następnie przeanalizowano krzywe DSC uzyskane dla pierwszego i trzeciego cyklu ogrzewania.

Na podstawie uzyskanych wyników, wstępnie wykazano, że stałe dyspersje felodypiny w matrycach polimerowo-fosfolipidowych mają charakter amorficzny i mogą być otrzymywane metodami przez stapianie. Dodatkowo, potwierdzono, że metoda DSC jest wygodnym i szybkim narzędziem umożliwiającym przeprowadzenie badań przesiewowych w celu doboru składu składu jakościowego i ilościowego otrzymywanych matryc polimerowo-fosfolipidowych. Analiza krzywych DSC i temperatur zeszklenia jest dogodną metodą potwierdzającą otrzymanie układu amorficznego, oraz może być uznana za wstępny predyktor mieszalności składników i stabilności dyspersji.

Słowa kluczowe: stałe dyspersje, fosfolipidy, polimery, skaningowa kalorymetria różnicowa

Podziękowania: *Badania zrealizowano w ramach projektu LIDER/56/0231/L-11/19/NCBR/2020 finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju*

Initial composition screening of phospholipid/ polymer solid dispersions of poorly soluble drugs by differential scanning calorimetry

Aleksandra Słaba, Julia Liwarska,
Mikołaj Czajkowski, Paulina Skupin-Mrugalska*

[1] *Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Poland*

*corresponding author: psmrugalska@ump.edu.pl

Thermal analysis methods are uniquely suited to characterize amorphous solid dispersions because of the temperature-dependent behavior commonly exhibited by amorphous solids and enthalpic changes that occur upon the relaxation processes within amorphous solids. Differential scanning calorimetry (DSC) is one example of the thermal analysis methods used in most reported studies of amorphous solid dispersions.

The aim of the presented study was to establish the optimal loading of a model Biopharmaceutics Classification System class II drug – felodipine, and the composition of solid dispersions composed of selected phospholipids (Phospholipon P90H, LIPOID P 75-3, LIPOID E80) and polymers (PVP30, PVA64, HPMCAS) by using DSC.

Solid dispersions were prepared by batch melting in aluminum pans using differential scanning calorimeter DSC 214 Polyma, Netzsch. Mixtures were milled for 5 minutes using 2 mm glass beads in a ball miller. Milled mixtures were melted during three heating and cooling runs from 20°C to 220°C with a constant rate of 10°C/min. Samples were held at the endpoints for 2 minutes to ensure equilibration.

Subsequently, thermograms of the first and third heating runs were analyzed.

In this preliminary study, it has been demonstrated that the solid dispersions of felodipine in the phospholipid/polymer matrices are amorphous and that melting techniques can be considered suitable for its manufacturing. Additionally, we showed that DSC is a useful method to predict the applicability of melting techniques for solid dispersion preparation. Additionally, it is a fast screening tool for the initial selection of solid dispersion composition. The evaluation of DSC thermograms and glass transition temperatures may be a good method to confirm the amorphous state and predict components' miscibility and dispersions` stability. At the same time, further analysis is useful in selecting drug loading and components ratio.

Keywords: solid dispersions, phospholipids, polymers, differential scanning calorimetry

Acknowledgments: *The authors acknowledge financial support from the National Centre for Research and Development under grant No LIDER/56/0231/L-11/19/NCBR/2020.*

90

Charakterystyka fotofizyczna nowych chromoforów typu BODIPY jako potencjalnych fotouczulaczy w terapii fotodynamicznej (PDT)

Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski[1]*, Matthieu Rouger[2], Mina Hassani[3], Michał Falkowski[3], Marta Ziegler-Borowska[1]

[1] *Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń*

[2] *Process and Bioprocess Department Engineering School of the University of Nantes, Gavy Océanis, CS 70152, 44603 Saint-Nazaire, France*

[3] *Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jurasza 2, 85-067 Bydgoszcz*

*autor korespondencyjny: asmolarkiewicz@gmail.com

Związki typu BODIPY ze względu na swoje właściwości, takie jak zdolność do silnej absorpcji i emisji światła, stabilność w różnych warunkach środowiska chemicznego, łatwa modyfikacja struktury czy zdolność do generowania reaktywnych form tlenu, znalazły swoje zastosowanie między innymi w diagnostyce obrazowej lub jako potencjalne leki w Terapii Fotodynamicznej [1-2].

Przedmiotem prezentowanych badań było określenie właściwości spektroskopowych sześciu związków typu BODIPY o różnych podstawnikach w rozpuszczalnikach o różnej stałej dielektrycznej. Zbadano właściwości absorpcyjne i emisyjne tych układów oraz wyznaczono dla nich wydajności kwantowe fluorescencji. Zbadano również fotostabilność tych związków w promieniowaniu polichromatycznym.

Piśmiennictwo

1. Piskorz, J., et al. (2021). BODIPY-Based Photosensitizers as Potential Anticancer and Antibacterial Agents: Role of the Positive Charge and the Heavy Atom Effect. ChemMedChem, 16, 399-411
2. Kaczmarek-Kędziera, A., et al. (2021), Photochemical Properties and Stability of BODIPY Dyes, Int. J. Mol. Sci., 22, 6735

Physicochemical characterization of new BODIPY chromophores as potential photosensitizers in photodynamic therapy (PDT)

Aleksander Smolarkiewicz-Wyczachowski[1]*, Matthieu Rouger[2], Mina Hassani[3], Michał Falkowski[3], Marta Ziegler-Borowska[1]

[1] *Faculty of Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, Gagarina 7, 87100 Torun, Poland*

[2] *Process and Bioprocess Department Engineering School of the University of Nantes, Gavy Océanis, CS 70152, 44603 Saint-Nazaire, France*

[3] *Faculty of Pharmacy Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Torun, Jurasza 2, 85067 Bydgoszcz*

*corresponding author: asmolarkiewicz@gmail.com

BODIPY compounds due to their properties, such as the ability to strongly absorb and emit light, stability in various chemical environment conditions, easy structure modification or the ability to generate reactive oxygen species, it have found their application in diagnostic imaging or as potential drugs in Photodynamic Therapy [1-2].

The subject of the presented research was to determine the spectroscopic properties of six BODIPY compounds with different substituents in solvents with different dielectric constant. The absorption and emission properties of these systems were investigated and their fluorescence quantum yields were determined. The photostability of these compounds under polychromatic radiation was also investigated.

References:

1. Piskorz, J., et al. (2021). BODIPY-Based Photosensitizers as Potential Anticancer and Antibacterial Agents: Role of the Positive Charge and the Heavy Atom Effect. ChemMedChem, 16, 399-411
2. Kaczmarek-Kędziera, A., et al. (2021), Photochemical Properties and Stability of BODIPY Dyes, Int. J. Mol. Sci., 22, 6735

91

Walidacja metody HPLC-FLD oznaczania kwasu mykofenolowego w ślinie

Joanna Sobiak[1]*, Joanna Banasiak[1], Matylda Resztak[1], Jacek Zachwieja[2], Danuta Ostalska-Nowicka[2]

[1] *Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska*

[2] *Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: jsobiak@ump.edu.pl

Kwas mykofenolowy (MPA) to lek immunosupresyjny stosowany w leczeniu zespołu nerczycowego u dzieci. Z powodu dużej zmienności farmakokinetyki MPA, często proponowane jest terapeutyczne monitorowanie leku (TDM). Alternatywną matrycą w TDM jest ślina, ponieważ uważa się, że stężenie leku w ślinie jest równe stężeniu leku wolnego, który jest aktywny farmakologicznie. Pobieranie próbek krwi jest z kolei inwazyjne, bolesne i uciążliwe dla pacjentów, zwłaszcza pediatrycznych.

Celem pracy była walidacja metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem fluorescencyjnym (HPLC-FLD) służącej do oznaczania MPA w ślinie dzieci z zespołem nerczycowym leczonych mykofenolanem mofetylu (MMF).

Próbki do krzywej wzorcowej przygotowano mieszając 100 µl śliny od zdrowych ochotników, 50 µl metanolowego roztworu MPA (o stężeniach 0,01-4,0 µg/ml) oraz 50 µl wzorca wewnętrznego (IS), którym był roztwór lewofloksacyny o stężeniu 2 µg/ml w acetonitrylu. Po odparowaniu próbek do sucha, suchą pozostałość rozpuszczono w 100 µl fazy ruchomej (Na2HPO4 i bromek tetrabutyloamoniowy) i poddano analizie HPLC-FLD.

Czas retencji dla IS i MPA wynosił odpowiednio 3,2 min oraz 6,3 min. Krzywa kalibracyjna była liniowa w zakresie stężeń MPA od 0,005 do 2,0 µg/ml. Wykazano, że metoda charakteryzuje się precyzją i dokładnością w ciągu dnia oraz między dniami, selektywnością oraz nie wykazuje efektu carry-over. Wykazano stabilność MPA w próbkach śliny po trzech cyklach mrożenia i rozmrażania, w suchej pozostałości przechowywanej 24 godz. w 4°C oraz w próbkach śliny przechowywanych przez 4 godz. w temperaturze pokojowej. MPA oznaczono w próbkach śliny pobranych od dziecka do 12 godz. po podaniu MMF. Pole pod krzywą zależności stężenia MPA w ślinie od czasu od 0 do 12 godz. (AUC0-12) wyniosło 0,237 µg×h/ml, podczas gdy AUC0-12 dla stężeń wolnego i całkowitego MPA wynosiły odpowiednio 0,104 i 22,396 µg×h/ml.

Metoda HPLC-FLD spełnia wymogi walidacyjne oraz może być stosowana do oznaczania MPA w ślinie u dzieci z zespołem nerczycowym.

Słowa kluczowe: kwas mykofenolowy; ślina; terapeutyczne monitorowanie leku; wysokosprawna chromatografia cieczowa

Validation of the HPLC-FLD method for mycophenolic acid determination in saliva

Joanna Sobiak[1]*, Joanna Banasiak[1], Matylda Resztak[1], Jacek Zachwieja[2], Danuta Ostalska-Nowicka[2]

[1] *Department of Physical Pharmacy and Pharmacokinetics, Poznan University of Medical Sciences, 3 Rokietnicka Street, 60-806 Poznań, Poland*

[2] *Department of Pediatric Nephrology and Hypertension, Poznan University of Medical Sciences, 27/33 Szpitalna Street, 60-572 Poznań, Poland*

*corresponding author: jsobiak@ump.edu.pl

Mycophenolic acid (MPA) is an immunosuppressant drug used in the treatment of nephrotic syndrome in children. Due to the wide variability of MPA pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring (TDM) for MPA is recommended. An alternative matrix for TDM is saliva as it is postulated that saliva drug concentration represents the free form of the drug, which is pharmacologically active, whereas blood sampling is invasive, painful and inconvenient for patients, especially for children.

This study aimed to validate the high-performance liquid chromatography method with fluorescence detection (HPLC-FLD) for MPA saliva determination in children with nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil (MMF).

The calibration curve samples were prepared by mixing 100 µL of saliva from healthy volunteers, 50 µL of MPA methanol solution (concentration range 0.01-4.0 µg/mL) and 50 µl of internal standard (IS) (2 µg/mL levofloxacin in acetonitrile). After evaporation, the dry extract was dissolved in 100 µL of mobile phase (Na2HPO4 and tetrabutylammonium bromide). The supernatant was analysed using HPLC-FLD.

IS and MPA retention time were 3.2 min and 6.3 min, respectively. The calibration curve was linear within MPA concentration range of 0.005-2.0 µg/mL. The method demonstrated withinrun and between run precision and accuracy, selectivity and no carry-over effect. It was proved that MPA is stable in saliva samples after three cycles of freeze-thaw, in dry residue stored for 24 h at 4°C and in saliva samples stored for 4 h at room temperature. MPA was determined in saliva samples collected from a child within 12 h after MMF administration. The area under the saliva MPA concentration–time curve from time zero to 12 h (AUC0–12) was 0.237 µg×h/mL. Free and total MPA AUC0-12 was 0.104 and 22.396 µg×h/mL, respectively. The HPLC-FLD method fulfilled the validation requirements and may be applied for saliva MPA determination in children with nephrotic syndrome.

Keywords: mycophenolic acid; saliva; therapeutic drug monitoring; high-performance liquid chromatography

92

Ocena poziomu ryzyka zachowań samobójczych wśród młodzieży

Dawid Sołomianko[1], Małgorzata Futyma[1], Gabriela Nowicka[1], Iwona Tymińska[1], Magdalena Kozłowska[1,2]*, Ewa Florek[2]

[1] *Ośrodek Psychoterapii i Analizy Grupowej Horyzont, Załuskiego 74/5, Kobyłka, Polska*

[2] *Laboratorium Badań Środowiskowych, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytety Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Dojazd 30, Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: magdalena_kozlowska@onet.pl

Badania przesiewowe, zwane inaczej skriningowymi (z ang. screening) odgrywają strategiczną rolę w medycynie i są ważnym elementem w profilaktyce zdrowotnej. Mogą

m.in. dotyczyć zapobieganiu zjawisku samobójstw wśród młodzieży. Jest ono jednym z ważniejszych wyzwań na świecie w obszarze ochrony zdrowia psychicznego. Od kilku lat obserwowany jest wzrost liczby samobójstw w Polsce, gdzie w 2021 odnotowano 1469 prób samobójczych poniżej 18 roku życia, z czego 127 przepadków zakończyła się śmiercią (77% więcej niż rok wcześniej).

Celem badania jest określenie poziomu ryzyka zachowań samobójczych (myśli, planów, prób) u nastolatków. Grupę badaną stanowiło 113 uczniów jednego z Wołomińskich liceów w wieku 16-19 lat oraz 90 ich rodziców. Ankieta on-line składała się z dwóch części, jedną wypełniali rodzice (17 pytań), drugą uczniowie (24 pytania). Pytano m.in. o myśli samobójcze, izolację społeczną, poziom relacji z rodziną oraz wpływ leków psychoaktywnych na funkcjonowanie nastolatków. Badanie poszerzono o konsultacje psychologiczne w celu potwierdzenia trafności prowadzonych działań oraz możliwości pomocy nastolatkom w grupie ryzyka.

Wyniki badania wskazują na obecność czynników ryzyka u nieco ponad 5% badanej populacji. Wykazano brak wiedzy wśród rodziców nastolatków o myślach samobójczych ich dzieci, zaledwie 1% badanych rodziców miał taką świadomość. Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy zażywaniem leków wśród młodzieży a myślami samobójczymi.

Należy zwróć uwagę na niską świadomość społeczną zjawiska samobójstw przy stałym wzroście tego zjawiska.

Assessment of the risk level of suicidal behavior among adolescents

Dawid Sołomianko[1], Małgorzata Futyma[1], Gabriela Nowicka[1], Iwona Tymińska[1], Magdalena Kozłowska[1,2]*, Ewa Florek[2]

[1] *Center for Psychotherapy and Group Analysis Horyzont, Zaluskiego 74/5, Kobylka, Poland*

[2] *Laboratory of Environmental Research, Department of Toxicology, Poznan University of Medical Sciences, Dojazd 30, Poznan, Poland*

*corresponding author: magdalena_kozlowska@onet.pl

Screening test are key element in medicine same as in disease prevention. May be very important in suicide prevention in youth population with is growing challenge in mental health protection. In recent years growing number of suicides is observed, where in 2021

1496 suicidal attempts was made by people under 18 years, in 127 cases it ended by death (which is 77 % higher then year before).

The aim of this research is to determine the level of risk of suicidal behaviour (thoughts, plans, attempted suicide) in adolescents in applicable use, specially designed for schools. The study group consisted 113 students (from Wołomin) in 16-19 and 90 with their parents. The on-line method was used, based on the questionnaire, which consists of two parts, one of them was filled by parents (17 questions) and the second was written by students (24 questions). Questionnaire contained questions about suicidal thoughts, social isolation, the level of relationship with family and the effects of psychoactive drugs on the adolescents functioning. The research was extended to include some professional consultations in order to confirm the relevance of the activities carried out and teen outreach in the group of risk.

The research results indicate the presence of risk factors a little over 5% of the study population. It was demonstrated that awareness of risk among parents and teachers was hardly 1%. No significant correlation was found between taking psychotrop medicines by youth and suicidal thought. It is important to emphasize very low social awareness of described phenomenon same as growing number of cases.

93

Diazepinowe pochodne kurkuminy – synteza i charakterystyka fizykochemiczna

Magdalena Stachowiak[1], Łukasz Popenda[2], Stefan Jurga[2], Dariusz T. Młynarczyk[1]*

[1] *Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[2] *Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: mlynarczykd@ump.edu.pl

Kurkumina jest związkiem naturalnie występującym w kłączu ostryżu długiego. Pomimo dobrze ugruntowanej aktywności biologicznej, jej właściwości fizykochemiczne (niska rozpuszczalność, mała biodostępność, niewielka stabilność chemiczna) nie sprzyjają jej zastosowaniu klinicznemu.

Celem badań było uzyskanie pochodnych kurkuminy o poprawionych właściwościach farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych, które charakteryzowałyby się wyższą aktywnością biologiczną, co mogłoby się przyczynić do zwiększenia zastosowania klinicznego, zwłaszcza w terapii przeciwnowotworowej, w tym terapii fotodynamicznej.

Pochodne kurkuminy otrzymano poprzez sprzęganie odpowiednich aldehydów z pochodną diazepinową (kondensacja Knoevenagela). Do charakterystyki nowo otrzymanych związków wykorzystano spektrofotometrię UV-Vis, spektrometrię mas oraz spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), a także wykonano test Microtox.

W wyniku przeprowadzonych syntez z zastosowaniem różnych aldehydów, uzyskano zawierające pierścień diazepinowy zarówno mono- jak i dipodstawione pochodne kurkuminy o większej stabilności, potwierdzonej badaniami stabilności po ekspozycji na warunki zasadowe. Widmo UV-Vis wykazało jedno maksimum absorpcji (w okolicach 400 nm) dla pochodnych monopodstawionych oraz dwa maksima absorpcji (w okolicach 440 nm i 370 nm) dla dipodstawionych związków. Badane związki charakteryzowały się wysoką aktywnością przeciwdrobnoustojową w stężeniach wynoszących do 10 μM.

Otrzymane wyniki wskazują na to, że w wyniku przeprowadzonych syntez, dzięki wprowadzeniu pierścienia diazepinowego i ochronie reaktywnych grup β-diketonowych można uzyskać związki o korzystniejszych właściwościach fizykochemicznych i o wysokiej aktywności przeciwdrobnoustrojowej, co sugeruje duży potencjał zsyntezowanych związków.

Słowa kluczowe: diaminomaleonitryl; diazepina; kurkumina; kondensacja

Podziękowania: *Przedstawione badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki, pod numerem grantu 2019/35/B/NZ7/01165.*

Diazepine derivatives of curcumin – synthesis and physicochemical characterization

Magdalena Stachowiak[1], Łukasz Popenda[2], Stefan Jurga[2], Dariusz T. Młynarczyk[1]*

[1] *Chair and Department of Chemical Technology of Drugs, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland*

[2] *NanoBioMedical Centre, Adam Mickiewicz University, Wszechnicy Piastowskiej 3, 61-614 Poznań, Poland*

*corresponding author: mlynarczykd@ump.edu.pl

Curcumin is a compound, which naturally occurs in Curcuma longa. Despite wellestablished biological activity, its physicochemical properties (poor solubility, low bioavailability, chemical instability) are not favourable for its clinical use.

The aim of the study was to obtain new curcumin derivatives, which would be characterized by improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, what could result in increasing its potential clinical use, especially in the anticancer therapy, including photodynamic therapy.

New compounds were obtained by coupling the appropriate aldehydes with a diazepine derivative (Knoevenagel condensation). For the characterization of the newly obtained derivatives the following techniques were used: UV-Vis spectrophotometry, nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) and mass spectrometry, as well as the Microtox acute toxicity assessment.

Performed syntheses, with the use of various aldehydes, resulted in obtaining diazepinecontaining derivatives of curcumin, that were characterized by better stability, which was confirmed in stability testing after the exposition to basic conditions. UV-Vis spectra showed one absorption maximum (around 400 nm) for monosubstituted derivatives and two absorption maxima for (around 440 nm and 370 nm) for the disubstituted. Analysed compounds showed high antimicrobial activity in concentrations up to 10 μM.

Obtained results indicate that the conducted syntheses, due to the introduction of diazepine ring and the protection of reactive β-diketone groups, can result in obtaining compounds characterized by better physicochemical properties and high antimicrobial activity, what suggests great potential of the synthesized compounds.

Keywords: curcumin; condensation; diaminomaleonitrile; diazepine

Acknowledgements: *The presented study was founded by National Science Centre, Poland, under grant number 2019/35/B/NZ7/01165.*

94

Stan zapalny jako efekt narażenia na zatrucie kwetiapiną

Anna Stodolska[1]*, Karina Sommerfeld-Klatta[2], Magdalena Łukasik-Głębocka[3], Barbara Zielińska-Psuja[2]

[1] *Studenckie Koło Naukowe Toksykologii, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Dojazd 30, 60-631 Poznań, Polska*

[2] *Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Dojazd 30, 60-631 Poznań, Polska*

[3] *Zakład Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Rokietnicka 7, 60-806 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: ania.stodolska@wp.pl

Wstęp. Kwetiapina należy do drugiej generacji atypowych leków przeciwpsychotycznych. Jest ona stosowana w leczeniu depresji, w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych oraz schizofrenii. Mechanizm działania, który odpowiada za efekty uboczne kwetiapiny to antagonizm receptorów H1 i alfa 1. Stan zapalny organizmu może mieć znaczący wpływ na metabolizm przedawkowanego leku. Najlepiej poznanym wskaźnikiem do oceny stanu zapalnego organizmu jest stężenie CRP (białko ostrej fazy) oraz aktywność mieloperoksydazy (MPO).

Cel badania. Przegląd badań z ostatnich 20 lat wykazał zależność pomiędzy przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych a stanem zapalnym. Celem prezentowanych badań jest ocena korelacji między toksycznym stężeniem kwetiapiny we krwi a wskaźnikami takimi jak CRP i MPO w grupie zatrutych pacjentów oraz skutków przedawkowania. Zarówno CRP jak i MPO zostały wykorzystane do oceny natężenia stanu zapalnego.

Materiały i metody. Czterdziestu pacjentów, po próbie samobójczej z nadużyciem kwetiapiny (24 kobiety i 16 mężczyzn), zostało zakwalifikowanych do badania na podstawie toksycznego stężenia leku we krwi wyznaczonego przy pomocy wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Analiza stężenia CRP została wykonana przy pomocy metody immunoturbidymetrycznej (Roche Cobas c501), podczas gdy do oznaczenia aktywności MPO wykorzystano metodę ELISA – Oxi SelectTM Myeloperoxidase Activity Assay Kit (Cell Biolabs, Inc.).

Wyniki. Badania toksykologiczne potwierdziły zatrucie kwetiapiną przy średnim stężeniu leku we krwi, które wynosiło 2.55 μg/mL. Średnie stężenie CRP wynosiło 78.21 ± 19.9 mg/L natomiast średnia aktywności MPO była równa 16.26 ± 4.1 mU/ml. Oba wskaźniki zostały zmierzone w grupie kontrolnej.

Wnioski. W grupie pacjentów zatrutych kwetiapiną stężenie CRP było znacząco wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Odnotowano również statystycznie istotną zależność pomiędzy aktywnością MPO a toksycznym stężeniem kwetiapiny we krwi.

Słowa kluczowe: kwetiapina; leki przeciwpsychotyczne; stan zapalny; zatrucie

Inflammation as an effect of exposure to quetiapine in the course of poisoning

Anna Stodolska[1]*, Karina Sommerfeld-Klatta[2], Magdalena Łukasik-Głębocka[3], Barbara Zielińska-Psuja[2]

[1] *Student Research Group of Toxicology, Department of Toxicology, Poznań University of Medical Sciences, Dojazd 30 street, 60-631 Poznań, Poland*

[2] *Department of Toxicology, Poznań University of Medical Sciences, Dojazd 30 street, 60-631 Poznań, Poland*

[3] *Department of Emergency Medicine, Poznań University of Medical Sciences, Rokietnicka 7 street, 60-806 Poznań, Poland*

*corresponding author: ania.stodolska@wp.pl

Introduction. Quetiapine (QT) belongs to the second generation of atypical antipsychotics. It is approved in the treatment of depression, bipolar disorders and schizophrenia. Mechanism of action of QT involves H1 and alpha1 antagonism and its linked to side effects. Inflammation in the body can have a significant effect on its metabolism. The most often used marker for assessing inflammation in the body is CRP (an acute phase protein) level and myeloperoxidase (MPO) activity.

Aim of the study. Overview from the last 20 years shown that there is correlation between using antipsychotic drugs and the inflammation status. Presented studies aimed to assess the correlation between toxic QT blood levels and CRP and MPO markers in the group of poisoned patients and overdose effects. Both, CRP and MPO markers were used to assess the occurrence of inflammation.

Material and methods. Forty patients, after suicide attempt, intoxicated with QT (24 women and 16 men) were confirmed by blood drug level and its toxic concentrations using high pressure liquid chromatography. The Oxi SelectTM Myeloperoxidase Activity Assay Kit from Cell Biolabs, Inc. was used for myeloperoxidase (MPO) activity by ELISA method and Roche Cobas c501 using the immunoturbidimetric method for CRP analysis.

Results. Finally, toxicological test results confirmed QT poisonings with the average blood level which was 2.55 μg/mL. The mean CRP level was 78.21 ± 19.9 mg/L and for the MPO activity it was 16.26 ± 4.1 mU/ml. Both markers were measured in control group.

Conclusions. In the group of patients poisoned with QT, the CRP level was significantly higher compared to the control group. There was also statistically significant correlation between the MPO activity and the QT toxic level.

Keywords: quetiapine; antipsychotic; inflammation; poisoning

95

Spiro-cykloalkilowe pochodne pseudotiohydantoiny jako potencjalne terapeutyki w leczeniu chorób metabolicznych

Renata Studzińska[1]*, Szymon Baumgart[1], Daria Kupczyk[2], Renata Kołodziejska[2], Wojciech Płaziński[3]

[1] *Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jurasza 2, Bydgoszcz, Polska*

[2] *Katedra Biologii i Biochemii Medycznej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Karłowicza 24, Bydgoszcz, Polska*

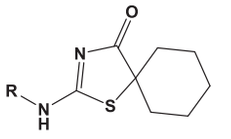
[3] *Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni im. Jerzego Habera Polskiej Akademii Nauk, ul. Niezapominajek 8, Kraków, Polska*

*autor korespondencyjny: rstud@cm.umk.pl

Glukokortykoidy (GC) należą do hormonów steroidowych, wydzielanych przez korę nadnerczy. Pełnią ważną regulatorową funkcję w metabolizmie węglowodanów, lipidów oraz białek. Do prawidłowego funkcjonowania organizmu konieczna jest ścisła kontrola ich uwalniania, gdyż podwyższony poziom GC może przyczyniać się do rozwoju otyłości, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych i innych stanów patologicznych przyczyniających się do rozwoju zespołu metabolicznego. Reprezentatywnym przykładem glukokortykoidu jest kortyzol. Nadmiar kortyzolu powoduje m.in. pojawienie się objawów charakterystycznych dla zespołu metabolicznego tj. otyłość trzewna, oporność na insulinę, cukrzyca, dyslipidemia, nadciśnienie i hiperurykemia.

Wiadomo, że wewnątrzkomórkowe stężenie kortyzolu zależy nie tylko od poziomu w osoczu, ale również od aktywności dehydrogenazy 11β-hydroksysteroidowej typu 1 (11β-HSD1), która katalizuje konwersję nieaktywnego kortyzonu do aktywnego kortyzolu, zwłaszcza w wątrobie i tkance tłuszczowej. Hamowanie aktywności 11β-HSD1 powoduje zmniejszenie poziomu kortyzolu, a tym samym, poprzez zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej, insulinooporności i otyłości centralnej czy obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego sprzyja obniżeniu ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Selektywne inhibitory 11β-HSD1 mają znaczny potencjał jako farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2, otyłości oraz chorób sercowonaczyniowych.

Spośród wielu różnych grup związków organicznych badanych w ostatnich latach w kierunku inhibicji 11β-HSD1 na uwagę zasługują pochodne pseudotiohydantoiny. Wysoką aktywnością inhibicyjną charakteryzują się m.in. związki zawierające układ *spiro* pierścieni pseudotiohydantoiny i cykloheksanu. Zsyntetyzowano i przebadano szereg *spiro*cykloheksylo- pochodnych pseudotiohydantoiny, różniących się podstawnikami w grupie aminowej. Wiele z nich charakteryzuje się wysoką aktywnością inhibicyjną, porównywalną z karbenoksolonem i wyższą selektywnością.



R = allyl, methyl, isopropyl, *t*-butyl, adamantyl, cyclohexyl, cyclopentyl

Słowa kluczowe: choroby metaboliczne; 11β-HSD1; pochodne pseudotiohydantoiny

Spiro-cycloalkyl derivatives of pseudothiohydantoin as potential therapeutics in the treatment of metabolic diseases

Renata Studzińska[1]*, Szymon Baumgart[1], Daria Kupczyk[2], Renata Kołodziejska[2], Wojciech Płaziński[3]

[1] *Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, 2 Jurasza Str., Bydgoszcz, Poland*

[2] *Department of Medical Biology and Biochemistry, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, 24 Karłowicza Str., Bydgoszcz, Poland*

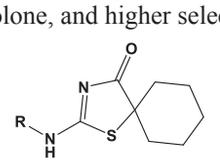
[3] *J. Haber Institute of Catalysis and Surface Chemistry, Polish Academy of Sciences, 8 Niezapominajek Str., Cracow, Poland*

*corresponding author: rstud@cm.umk.pl

Glucocorticoids (GCs) are steroid hormones secreted by the cortex of the adrenal glands. They play an important regulatory role in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. For the proper functioning of the body, strict control of their release is necessary, as increased GCs levels may contribute to the development of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular diseases and other pathological conditions contributing to the development of metabolic syndrome. A representative example of a glucocorticoid is cortisol. Excess cortisol causes, inter alia, the appearance of symptoms characteristic of the metabolic syndrome, i.e. visceral obesity, insulin resistance, diabetes, dyslipidemia, hypertension and hyperuricemia. It is well-known that intracellular cortisol concentrations are determined not only by plasma levels but also by the activity of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β-HSD1) which catalyzes the conversion of inactive cortisone to active cortisol, especially in the liver and adipose tissue.

Inhibiting the activity of 11β-HSD1 reduces the level of cortisol, and thus, by reducing the mass of adipose tissue, insulin resistance and central obesity or lowering the level of total cholesterol, helps to reduce the risk of cardiovascular diseases.Selective 11β-HSD1 inhibitors have significant potential as a pharmacological treatment for type 2 diabetes, obesity and cardiovascular disease.

Among the many different groups of organic compounds tested in recent years for the inhibition of 11β-HSD1, pseudothiohydantoin derivatives deserve attention High inhibitory activity is characterized, among others, by compounds containing the *spiro* rings system of pseudothiohydantoin and cyclohexane. A number of *spiro*-cyclohexyl- pseudothiohydantoin derivatives with different substituents in the amino group were synthesized and tested towards 11β-HSD1 activity inhibition. Many of them are characterized by high inhibitory activity, comparable to carbenoxolone, and higher selectivity.



R = allyl, methyl, isopropyl, *t*-butyl, adamantyl, cyclohexyl, cyclopentyl

Keywords: metabolic diseases, 11β-HSD1, pseudothiohydantoin derivatives

96

Modyfikacje w grupie 1,3,5-triazynowych ligandów receptora 5-HT$_6$ w poszukiwaniu działań hamujących kinazę CDK5 o potencjalnym wykorzystaniu w terapii choroby Alzheimera

Sylwia Sudoł-Tałaj[1]*, Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Sabina Podlewska[2], Grzegorz Satała[2], Barbara Mordyl[3], Jadwiga Handzlik[1]

[1] *Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

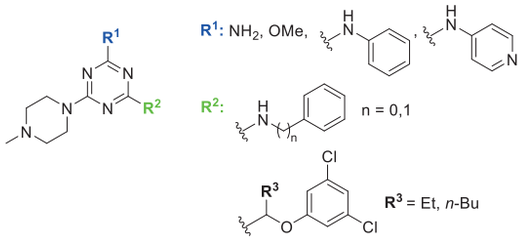
[2] *Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, Zakład Chemii Leków, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków, Polska*

[3] *Katedra Farmakobiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

*autor korespondencyjny: s.sudol@doctoral.uj.edu.pl

Choroba Alzheimera jest bardzo złożoną chorobą dotykającą głównie osoby starsze. Jest ona spowodowana nieprawidłowym funkcjonowaniem białek odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów w organizmie, głównie w obrębie mózgu. Dotychczas sklasyfikowano różne cele białkowe, które mogą być zaangażowane w terapię tej choroby, w tym receptor serotoninowy 5-HT$_6$ (5-HT$_6$R) i cyklino-zależną kinazę 5 (CDK5). Połączenia 1,3,5-triazyny zostały niedawno zidentyfikowane jako nowa grupa wysoce aktywnych ligandów 5-HT$_6$R.

W literaturze opisano również przykłady inhibitorów kinazy CDK5 o rdzeniu 1,3,5-triazyny. Celem niniejszych badań było, zatem, racjonalne zaprojektowanie, synteza i testy aktywności nowej serii 7 pochodnych triazyny o potencjalnym dualnym działaniu wobec 5-HT$_6$R i CDK5 (Ryc. 1).



Ryc. 1. Struktury badanych związków

Związki zostały zaprojektowane na podstawie badań dokowania przeprowadzonych w celu oceny sposobu wiązania związków, a następnie otrzymane w reakcji (i) „one-pot" oraz (ii) trzyetapowej syntezie obejmującej O-alkilację, cykliczną kondensację i reakcję Buchwalda.

W testach z użyciem radioligandów zbadano powinowactwo do receptora 5-HT$_6$R i konkurencyjnych receptorów GPCR. Wstępne badanie inhibicji CDK5 polegało na pomiarze procentowego obniżenia aktywności enzymu. Większość badanych związków wykazała silne powinowactwo do 5-HT$_6$R (K_i < 100 nM), lecz niezadowalającą inhibicję enzymu CDK5.

Słowa kluczowe: receptor 5-HT$_6$; kinaza CDK5; 1,3,5-triazyna; choroba Alzheimera

Podziękowania: *Badania finansowo wspierane przez Narodowe Centrum Nauki (grant UMO-2020/37/N/NZ7/02792).*

Modifications among 1,3,5-triazine 5-HT$_6$ receptor agents in search for additional inhibitory action on CDK5 kinase with potential therapeutic application in Alzheimer's disease

Sylwia Sudoł-Tałaj[1]*, Katarzyna Kucwaj-Brysz[1], Sabina Podlewska[2], Grzegorz Satała[2], Barbara Mordyl[3], Jadwiga Handzlik[1]

[1] *Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Cracow, Poland*

[2] *Maj I Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Department of Medicinal Chemistry, Smętna 12, 31-343 Cracow, Poland*

[3] *Department of Pharmacobiology, Jagiellonian University Medical College, Medyczna 9, 30-688 Cracow, Poland*

*corresponding author: s.sudol@doctoral.uj.edu.pl

Alzheimer's disease (AD) is a highly complex disease affecting mainly the elderly. AD is caused by the malfunctioning of proteins responsible for signal transmission in the body, mostly within the brain. So far, various protein targets have been classified that may be involved in AD therapy, including serotonin 5-HT$_6$ receptor (5-HT$_6$R) and cyclin-dependent 5 kinase (CDK5). Lately, derivatives of 1,3,5-triazine have been identified as a new class of highly active 5-HT$_6$R agents. Lines of evidence also indicate examples of triazine-based CDK5 inhibitors. Thus, a new series of 7 triazine derivatives (Fig.1) were rationally designed, synthesized and tested on their activity towards 5-HT$_6$R and CDK5, in this study.

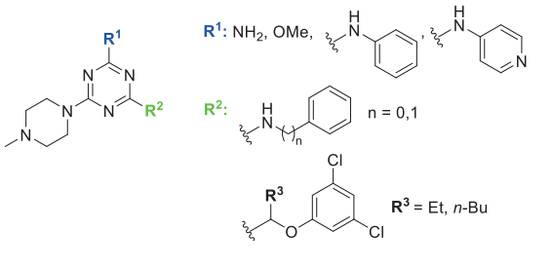


Fig. 1. Structures of investigated compounds

The compounds were designed on the basis of docking studies performed to evaluate binding mode of the compounds, then, obtained in (i) one-pot reaction and (ii) three-step synthesis, including O-alkylation, cyclic condensation and Buchwald reaction. The affinities for 5-HT$_6$R and its off-targets: serotonin 5-HT$_{1A}$, 5-HT$_7$ and dopamine D$_2$ receptors, were examined in the radioligand binding assays. The preliminary screening of CDK5 inhibition consisted of measuring the percent of the activity of the enzyme. Most of tested compounds showed strong affinity towards 5-HT$_6$R (K_i < 100 nM) but not satisfactory inhibition of the enzyme CDK5.

Keywords: 5-HT$_6$ receptor; CDK5 kinase; 1,3,5-triazine; Alzheimer's disease

Acknowledgements: *Research financially supported by the National Science Centre (grant UMO-2020/37/N/NZ7/02792).*

Ocena protekcyjnego wpływu oleju z nasion szarłatu wyniosłego (Amaranthus Cruentus) na proces apoptozy wywołany promieniowaniem UVA w modelu komórkowym fibroblastów skóry ludzkiej

Arkadiusz Surażyński[1]*, Magda Chalecka[1], Katarzyna Wołosik[2]

[1] *Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

[2] *Samodzielna Pracownia Kosmetologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

*autor korespondencyjny: arkadiusz.surazynski@umb.edu.pl

Promieniowanie UVA zaliczamy do zewnętrznych czynników stresowych inicjujących produkcje reaktywnych form tlenu. Fibroblasty wykształciły mechanizmy antyoksydacyjne, które zabezpieczają komórki przed negatywnym wpływem wolnych rodników. Jednakże niedostateczna wydolność tych procesów może skutkować uszkodzeniem DNA, białek, struktur błon komórkowych oraz lipidów, prowadząc do śmierci komórkowej lub procesu nowotworowego. Zastosowanie naturalnych substancji o właściwościach antyoksydacyjnych zabezpiecza komórkę przed działaniem RFT oraz działa korzystnie na fizjologiczne mechanizmy antyoksydacyjne. Do takich substancji możemy zaliczyć olej z szarłatu wyniosłego. Właściwości antyutleniające oleju z Amarantusa determinowane są przez obecność w nim skwalenu oraz tokoferoli, flawonoidów, antocyjanów, polifenoli, które nadają mu prozdrowotnych właściwości co ma szczególne znaczenie dla komórek skóry. Wyniki przeżywalności, apoptozy oraz biosyntezy DNA sugerują, że olej z Amarantusa wpływa korzystnie wszystkie te procesy w badanym modelu komórkowym. Fibroblasty, na które podziałano promieniowaniem UVA wykazują upośledzenie biosyntezy DNA oraz zmniejszenie przeżywalności poprzez aktywacje apoptozy, natomiast dodanie do nich olejku z Amarantusa wykazuje protekcyjny wpływ na te procesy. Molekularny mechanizm tego zjawiska związany jest ze stymulacją procesów antyoksydacyjnych oraz aktywacją czynnika NRF-2. Doświadczenie to pozwala włączyć olejek z Szarłatu wyniosłego do grupy substancji przeciwdziałających szkodliwemu wpływowi czynników zewnętrznych na metabolizm komórkowy i może w przyszłości znaleźć szerokie zastosowanie w farmacji oraz kosmetologii jako potencjalna substancja antyoksydacyjna.

Evaluation of the protective effect of Amaranthus Cruentus seed oil on the apoptosis process stimulated by UVA radiation in a human skin fibroblast cell model

Arkadiusz Surażyński[1]*, Magda Chalecka[1], Katarzyna Wołosik[2]

[1] *Department of Medicinal Chemistry, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland*

[2] *Laboratory of Cosmetology, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland*

*corresponding author: arkadiusz.surazynski@umb.edu.pl

UVA radiation is among the external stress factors that initiate the production of reactive oxygen species (ROS). Fibroblasts

have developed antioxidant mechanisms that protect cells from the negative effects of free radicals. However, insufficient ability of these processes can result in damage to DNA, proteins, cell membrane structures and lipids, leading to cell death or the neoplastic process. The use of natural substances with antioxidant properties protects the cell from the effects of RFTs and benefits physiological antioxidant mechanisms. Among such substances we can include Amaranthus oil The antioxidant properties of Amaranthus oil are determined by the presence of squalene, tocopherols, flavonoids, anthocyanins, polyphenols, which give it health-promoting properties, which is particularly important for skin cells. The results on survival, apoptosis and DNA biosynthesis suggest that Amaranthus oil positively affects all these processes in the cell model studied. Fibroblasts that have been exposed to UVA radiation show affected DNA biosynthesis and reduced survival through activation of apoptosis, while the addition of Amaranthus oil shows a protective effect on these processes. The molecular mechanism of this phenomenon is related to the stimulation of antioxidant processes and activation of the NRF-2 factor. The experiments allows the addition of Amaranthus oil to the group of substances that counteract the negative effects of external factors on cellular metabolism, and in the future it may find wide application in pharmacy and cosmetology as a potential antioxidant substance.

98

Trendy paleniu tytoniu przed, w trakcie i po ciąży

Marta Szukalska[1]*, T. Allen Merritt[2], Jan Mazela[3], Katarzyna Sroczyńska[4], Izabela Miechowicz[5], Ewa Florek[1]

[1] Laboratorium Badań Środowiskowych, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Dojazd 30, 60-631 Poznań

[2] Szpital Dziecięcy, Uniwersytet Loma Linda, Loma Linda, Kalifornia CA92354, Stany Zjednoczone

[3] Klinika Neonatologii, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

[4] Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

[5] Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 7, 60-806 Poznań

*autor korespondencjny: martan@ump.edu.pl

Najczęściej używaną substancją w ciąży jest tytoń, następnie alkohol, konopie indyjskie i inne nielegalne substancje. Nikotyna łatwo przenika przez łożysko, a płody palących matek są narażone na jej wysokie stężenie. Palenie w ciąży wiąże się z niekorzystnymi następstwami położniczymi i noworodkowymi, takimi jak odklejenie łożyska, urodzenie martwego dziecka, przedwczesny poród i zespół nagłej śmierci noworodka.

Do naszego badania włączono kobiety (n=150) w wieku 18-40 lat, które zostały przyjęte do Szpitala Ginekologiczno-Położniczego w Poznaniu, w celu porodu i opieki poporodowej. Projekt badawczy uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (nr 593/13). Deklarowany przez pacjentki status palenia tytoniu został zweryfikowany za pomocą oznaczeń kotyniny w surowicy, siarze i mleku dojrzałym kobiet. Analizy jakościowe i ilościowe przeprowadzono za pomocą systemu wysokosprawnej chromatografii cieczowej Agilent 1200 z detektorem diodowym (Agilent Technologies, USA).

U 8% wszystkich kobiet biorących udział w badaniu i deklarujących niepalenie, wykryto obecność kotyniny w pobranym materiale biologicznym. Wśród kobiet zakwalifikowanych do grupy palących obserwowane stężenie biomarkera wynosiło: 38,39±12,06 ng/ml surowicy, 25,44±7,98 ng/ml siary i 58,29±23,09 ng/ml mleka właściwego. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu ankietowym oraz przeprowadzonych analiz toksykologicznych wykazano, że w grupie kobiet uzależnionych od tytoniu: 56,4% kontynuowało palenie w trakcie ciąży, a 73,1% paliło w trakcie laktacji.

Palenie w czasie ciąży jest najczęstszą przyczyną zachorowalności i śmiertelności niemowląt. Farmakoterapie jak nikotynowa terapia zastępcza są skuteczne w rzucaniu palenia, jednak ich wpływ na ciążę pozostaje nieznany. Kobietom w ciąży powinno zalecać się niezwłoczne zaprzestanie palenia tytoniu, bez używania leków lub papierosów elektronicznych. Potrzebne są pilne programy w zakresie zdrowia publicznego, skierowane do kobiet ciężarnych oraz karmiących piersią, dotyczące wpływu dymu tytoniowego na ciążę, laktację, skład mleka kobiecego oraz niekorzystnych konsekwencji dla zdrowia i życia ich dzieci.

Słowa kluczowe: ciąża; karmienie piersią; surowica; mleko kobiece; palenie tytoniu

Podziękowanie: *Praca została wsparta środkami przeznaczonymi na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (502-14-03315431-41132 i 502-14-03315431-10554) oraz Uniwersytetu Loma Linda, Loma Linda , Kalifornia, Stany Zjednoczone (845-0331-5665-04648).*

Bibliografia

Napierala, M., et al. (2016). Tobacco smoking and breastfeeding: Effect on the lactation process, breast milk composition and infant development. A critical review. Environmental research, 151, 321–338.

Napierala, M., et al. (2019). The effect of maternal tobacco smoking and second-hand tobacco smoke exposure on human milk oxidant-antioxidant status. Environmental research, 170, 110–121.

Szukalska, M., et al. (2021). Toxic metals in human milk in relation to tobacco smoke exposure. Environmental research, 197, 111090.

Trends in smoking before, during and after pregnancy

Marta Szukalska[1]*, T. Allen Merritt[2], Jan Mazela[3], Katarzyna Sroczyńska[4], Izabela Miechowicz[5], Ewa Florek[1]

[1] *Laboratory of Environmental Research, Department of Toxicology, Poznan University of Medical Sciences, 30 Dojazd Street, 60-631 Poznan, Poland*

[2] *Children's Hospital, School of Medicine, Loma Linda University, Loma Linda, CA92354, USA*

[3] *Department of Neonatology, Gynaecological and Obstetric Hospital of the Medical University of Poznan, 33 Polna Street, 60-535 Poznan, Poland*

[4] *Gynaecological and Obstetric Hospital of the Medical University of Poznan, 33 Polna Street, 60-535 Poznan, Poland*

[5] *Department of Computer Science and Statistics, Poznan University of Medical Sciences, 7 Rokietnicka Street, 60-806 Poznan, Poland*

*corresponding author: martan@ump.edu.pl

The most frequently used substance in pregnancy is tobacco, followed by alcohol, cannabis and other illicit substances. Nicotine readily cross the placenta and the foetuses of mothers who smoke are exposed to higher nicotine concentrations. Smoking during pregnancy is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes such as placental abruption, stillbirth, preterm birth and sudden infant death syndrome.

Our study recruited woman volunteers (n=150) ages 18-40 yr who were admitted to the Obstetric and Gynaecologic Hospital in Poznan (Poland) to give birth and receive postpartum care. This research project received approval by the Bioethics Committee of the Poznan University of Medical Sciences (No. 593/13). Non-smoking or tobacco exposure were confirmed based on determinations of cotinine in the women's sera, colostrum and mature milk. Qualitative and quantitative analyses of cotinine were performed by Agilent 1200 High Performance Liquid Chromatography System with Diode Array Detector (Agilent Technologies, USA).

In 8% of all women participating in the study and declaring non-smoking, cotinine was found in the sampled biological material. Among women qualified to the smoking group based on their declaration and/or the determined biomarker level, the observed cotinine concentration was: 38.39±12.06 ng/mL of serum, 25.44±7.98 ng/mL of colostrum, and 58.29±23.09 ng/mL of mature milk. A validation study comprising self-report with serum cotinine found that 56,4% of pregnant smokers and 73,1% of breastfeeding smokers continue to smoking.

Smoking during pregnancy is the most common cause of infant morbidity and mortality. Pharmacotherapies as nicotine replacement therapy are effective for smoking cessation, however their safety in pregnancy remain unknown. Preferably, women who are pregnant should stop smoking abruptly without using medications or electronic cigarettes. Urgent public health messaging to pregnant women, and lactating women about the adverse effects of tobacco smoke exposure on their breast milk with added risks to their infants is needed.

Keywords: pregnancy; breastfeeding; serum; human milk; tobacco smoking

Acknowledgements: *This work was supported by the resources intended to maintain research potential in Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland (502-14-03315431-41132 and 502-14-03315431-10554), and in Loma Linda University, Loma Linda, California, United States (845-0331-5665-04648).*

References

Napierala, M., et al. (2016). Tobacco smoking and breastfeeding: Effect on the lactation process, breast milk composition and infant development. A critical review. Environmental research, 151, 321–338.

Napierala, M., et al. (2019). The effect of maternal tobacco smoking and second-hand tobacco smoke exposure on human milk oxidant-antioxidant status. Environmental research, 170, 110–121.

Szukalska, M., et al. (2021). Toxic metals in human milk in relation to tobacco smoke exposure. Environmental research, 197, 111090.

99

Ocena grubości otoczki tabletek zawierających nifuroksazyd nieprzeterminowanych i przeterminowanych za pomocą mikrotomografii rentgenowskiej

Beata Szulc-Musioł[1], Piotr Duda[2], Michał Meisner[3], Beata Sarecka-Hujar[3]*

[1] *Department of Basic Biomedical Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland*

[2] *Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland*

*autor korespondencyjny: bsarecka-hujar@sum.edu.pl

Wstęp. Mikrotomografia rentgenowska jest techniką obrazowania radiograficznego, w której promieniowanie rentgenowskie jest absorbowane podczas przechodzenia przez badany obiekt.

Metoda pozwala na charakterystykę mikrostruktury próbek bez niszczenia ich, wyróżniając elementy z dokładnością do 1 μm. W farmacji, mikrotomografia rentgenowska pomaga zaobserwować wszelkie defekty spowodowane uszkodzeniami mechanicznymi, jak również powstające w procesie wytwarzania próbki, takie jak mikropęknięcia, pęcherzyki powietrza, rozwarstwienia.

Metody. Przeanalizowano trzy rodzaje tabletek powlekanych zawierających nifuroksazyd, w tym: tabletki nieprzeterminowane (n=10; data ważności listopad 2024), tabletki przeterminowane (n=10; data ważności listopad 2019) oraz tabletki nieprzeterminowane przechowywane w 40°C przez 3 miesiące. Każda tabletka została zeskanowana przy użyciu mikrotomografu rentgenowskiego (Phoenix v|tome|x, GE Sensing & Inspection Technologies GmbH, Niemcy). Do akwizycji i rekonstrukcji obrazu wykorzystano oprogramowanie producenta skanera, Phoenix Datos|x 2.0. Zmierzono po 30 losowo wybranych obszarów otoczki na dolnej i bocznej powierzchni tabletek. Dane analizowano za pomocą oprogramowania Statistica 13.0.

Wyniki. Skany mikrotomograficzne analizowanych tabletek z nifuroksazydem pozwoliły na ocenę grubości otoczki na dolnej powierzchni tabletek oraz na ich ściankach bocznych. Pomiędzy trzema analizowanymi typami tabletek

zawierających nifuroksazyd wykazano istotne różnice zarówno w grubości dolnej powierzchni, jak i powierzchni bocznej otoczek ($p<0.001$). Na dolnej stronie tabletek najgrubszą powłokę stwierdzono w tabletkach nieprzeterminowanych (średnia grubość 42.00 µm ± 8.05), a najcieńszą w tabletkach nieprzeterminowanych przechowywanych w temperaturze 40°C (średnia grubość 22.35 µm ± 4.33).

Wniosek. Za pomocą mikrotomografii rentgenowskiej stwierdzono, że grubość otoczki różniła się istotnie między analizowanymi tabletkami zawierającymi nifuroksazyd, które charakteryzowały się różnym czasem przechowywania.

Słowa kluczowe: mikrotomografia rentgenowska; grubość otoczki; przechowywanie

Finansowanie: *Badanie zostało sfinansowane przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (nr projektu PCN-1-097/N/1/F).*

Evaluation of coating thickness of unexpired and expired tablets containing nifuroxazide using an X-ray microtomography

Beata Szulc-Musioł[1], Piotr Duda[2], Michał Meisner[3], Beata Sarecka-Hujar[3]*

[1] *Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland*

[2] *Department of Biomedical Computer Systems, Institute of Computer Science, Faculty of Computer Science and Materials Science, University of Silesia, Poland*

[3] *Department of Basic Biomedical Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical University of Silesia in Katowice, 3 Kasztanowa str, 41-200 Sosnowiec, Poland*

*corresponding author: bsarecka-hujar@sum.edu.pl

Background. X-ray microtomography is a radiographic imaging technique in which X-rays are absorbed when passing through the evaluated object. The method allows for the nondestructive characterization of the microstructure of the samples, distinguishing elements with an accuracy of up to 1 µm. In pharmacy, X-ray microtomography helps to observe all the defects caused by mechanical damage as well as those arising in the process of manufacturing the sample such as micro-cracks, air bubbles, and delamination.

Methods. Three types of coating tablets containing nifuroxazide were analysed, including unexpired tablets (n=10; expiration date November 2024), expired tablets (n=10; expiration date November 2019), as well as unexpired tablets stored at 40oC for 3 months. Each tablet was scanned using X-ray microtomography (Phoenix v|tome|x, GE Sensing & Inspection Technologies GmbH, Germany). The scanner manufacturer's software, Phoenix Datos|x 2.0, was used for image acquisition and image reconstruction. Thirty randomly selected areas of the coating on the bottom and side surfaces of the tablets were measured. Data were analysed with the use of Statistica 13.0 software.

Results. Microtomographic scans of analysed tablets with nifuroxazide allowed for evaluation of the coating thickness at the bottom of tablets as well as on their side walls. The significant differences in both the bottom and side thickness of coatings were demonstrated between the three analysed types of tablets containing nifuroxazide ($p<0.001$). On the bottom side of tablets, the thickest coating was found in unexpired tablets (mean thickness 42.00 µm ± 8.05) while the thinnest in unexpired tablets stored at 40oC (mean thickness 22.35 µm ± 4.33).

Conclusion. With the use of X-ray microtomography, it was found that the coating thickness varied significantly between the analysed nifuroxazide tablets with different storage times.

Keywords: X-ray microtomography; coating thickness; storage

Funding: *The research was funded by Medical University of Silesia in Katowice, Poland (project number PCN-1-097/N/1/F).*

100

Wpływ elicytacji biotycznej na zawartość związków fenolowych w biomasie *Lychnis flos-cuculi* L.

Barbara Thiem[1]*, Agnieszka Szopa[2], Małgorzata Kikowska[1]

[1] *Pracownia Biologii Farmaceutycznej i Biotechnologii, Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska*

[2] *Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagieloński, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

*autor korespondencyjny: bthiem@ump.edu.pl

Obiektem badań był gatunek *Lychnis flos-cuculi* L., (*Caryophyllaceae*). Takson bogaty we flawonoidy, kwasy fenolowe, ekdysteroidy, saponiny triterpenowe oraz związki lotne posiada szerokie spektrum aktywności biologicznej i farmakologicznej. Surowce stosowano zarówno w lecznictwie tradycyjnym (w leczeniu bólu różnego pochodzenia i przyspieszenia gojenia się ran), jak również są wskazania do potencjalnego zastosowania we współczesnej medycynie [1]. Zawartość wybranych bioaktywnych związków w tkankach hodowanych w kulturach *in vitro* można regulować różnymi metodami. Jedną z nich jest proces elicytacji kultur czynnikami biotycznymi lub abiotycznymi, stanowiąc efektywne narzędzie wykorzystywane w biotechnologii roślin do podwyższenia zawartości cennych metabolitów wtórnych w biomasie [2].

Celem pracy było zbadanie wpływu elicytacji ekstraktem z grzybni *Ganoderma lucidum* (*Basidiomycetes*) na kulturę pędową *L. flos-cuculi*. Zbadano wpływ elicytora biotycznego na morfologię i wzrost pędów oraz na zawartość wybranych związków fenolowych w biomasie. Elicytację prowadzono dla kultur pędowych wytrzasanych, w pożywce płynnej Murashige i Skoog, namnożonych techniką klonalnego mnożenia pędów. W wyniku analizy jakościowej i ilościowej, z zastosowaniem metod chromatograficznych (TLC oraz HPLC-DAD), potwierdzono w biomasie obecność związków charakterystycznych dla gatunku. Zastosowanie elicytacji ekstraktem grzybowym w stężeniu 1,0 mg/l korzystnie wpłynęło na zawartość wybranych związków fenolowych w biomasie. Po 72 godz. elicytacji, 3,6-krotnie wzrosła zawartość kwasu syryngowego, a po 120 godz. ilość kwasu ferulowego została podwyższona 3,3-krotnie, kwasu kaftarowego 2,6-krotnie a kwasu syryngowego 3krotnie. Zwiększyła się również zawartość flawonoidów w biomasie: po 96 godz. wykazano 2,5-krotny wzrost ilości witeksyny, natomiast po elicytacji 120 godz.- 3,5-krotne zwiększenie ilości apigeniny oraz 2-krotne rutozydu.

Biomasa z kultur pędowych *L. flos-cuculi* stanowi cenne źródło metabolitów wtórnych, zwłaszcza związków fenolowych a elicytacja biotyczna dodatkowo powoduje podwyższenie akumulacji wybranych kwasów fenolowych i flawonoidów. Kultury *in vitro* tego rzadkiego taksonu mogą stanowić alternatywne źródło cennego surowca roślinnego, bogatego w aktywne związki.

Słowa kluczowe: kultury pędowe wytrzasane; elicytacja ekstraktem z grzybni; metabolity wtórne

Piśmiennictwo:

1. Maliński M.P. i wsp. (2014): Ragged Robin (Lychnis flos-cuculi) – a plant with potential medicinal value. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 24, 722-730.
2. Yang M. i wsp. (2010). Medicinal mushroom Ganoderma lucidum as a potent elicitor in production of t-resveratrol and t-piceatannol in peanut calluses. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 17,9518-9522.

Influence of biotic elicitation on the content of phenolic compounds of *Lychnis flos-cuculi* L. biomass

Barbara Thiem[1]*,
Agnieszka Szopa[2], Małgorzata Kikowska[1]

[1] *Laboratory of Pharmaceutical Biology and Biotechnology, Department and Division of Practical Cosmetology and Skin Disease Prophylaxis, Poznan University of Medical Science, 3 Rokietnicka St., 60-806 Poznań, Poland*

[2] *Department of Pharmaceutical Botany, Jagiellonian University, Collegium Medicum, 9 Medyczna St., 30-688 Kraków, Poland*

*corresponding author: bthiem@ump.edu.pl

Lychnis flos-cuculi L., (Caryophyllaceae), the ragged robin, is rich in flavonoids, phenolic acids, ecdysteroids, triterpene saponins, and volatile compounds. It has a broad spectrum of biological and pharmacological activities. Raw materials have been used in traditional medicine (pain treatments and wound healing acceleration) and are potential for modern medicine [1]. Plant *in vitro* culture could regulate the content of selected bioactive compounds by various methods. One of them is the elicitation process with biotic or abiotic factors, which is an effective tool to increase the content of valuable secondary metabolites in biomass [2].

This study aimed to investigate the effect of elicitation using *Ganoderma lucidum* (Basidiomycetes) mycelium extract on the biomass of *L. flos-cuculi* shoot culture. The investigated parameters were the morphology, shoot growth, and the content of selected phenolic compounds. Elicitation was carried out for agitated shoot cultures grown in a liquid Murashige and Skoog medium. The study confirmed the presence of specific-specific compounds in the biomass of shoot cultures using chromatographic methods (TLC and HPLC-DAD) for qualitative and quantitative analysis. The mushroom extract (1.0 mg/l) increased the content of selected compounds in biomass. Syringic acid concentration increased 3.6 times after 72 hours of elicitation. The amount of ferulic acid increased 3.3 times, caftaric acid 2.6 times, and syringic acid thrice after 120 hours of elicitation. The flavonoids in biomass also increased. Vitexin contents enhanced 2.5-fold after 96 hours of elicitation. After 120 hours of elicitation, apigenin and rutoside were increased 3.5-fold and 2fold, respectively.

Biomass from shoot cultures of *L. flos-cuculi* is a valuable source of important secondary metabolites, mainly phenolic compounds. Moreover, biotic elicitation guarantees an increase in selected phenolic acids and flavonoids. *In vitro* cultures of this rare taxon can be an alternative source of valuable plant material, rich in active compounds.

Keywords: agitated shoot culture; elicitation with mycelium extract; secondary metabolites

Reference

1. Malinski, M.P. et al. (2014). Ragged robin (Lychnis flos-cuculi) – a plant with potential medicinal value. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 24, 722-730.
2. Yang, M. et al. (2010). Medicinal mushroom Ganoderma lucidum as a potent elicitor in production of t-resveratrol and t-piceatannol in peanut calluses. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 17, 9518-9522.

101

Badania kompatybilności leków nootropowych z żywieniem pozajelitowym

Szymon Tomczak*, Kornelia Kaszuba, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland

*autor korespondencyjny: szymon.tomczak@ump.edu.pl

Odpowiednio prowadzona terapia żywieniowa jest niezbędna do prawidłowego rozwoju organizmu, wpływa na rokowania i stan pacjenta, stąd bardzo istotne jest wdrożenie interwencji żywieniowej u pacjentów z niewydolnością układu pokarmowego i w okresie rekonwalescencji np. po operacjach. Żywienie pozajelitowe (PN) jest jedynym sposobem odżywiania pacjentów w stanie krytycznym lub śpiączki. Ze względu na drogę podania jednoczesne podawanie PN z lekami stwarza ryzyko interakcji, które mogą zmniejszać skuteczność terapii i zagrażać zdrowiu, a nawet życiu pacjenta.

Celem pracy było sprawdzenie zgodności leków nootropowych: piracetamu (Memotropil®) i winpocetyny (Cavinton®) z powszechnie stosowanymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego (PNA): Omegaflex special, Omegaflex peri, Lipoflex special, Lipoflex peri, SmofKabiven, Kabiven, Kabiven Peripheral , Olimel Peri N4E. Badane leki znajdują zastosowanie w farmakoterapii otępienia oraz w schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na swoje działanie poprawiające metabolizm komórek nerwowych i mikrokrążenie mózgowe.

W pracy oceniono bezpieczeństwo podawania winpocetyny i piracetamu z PNA podczas ich jednoczesnej infuzji za pomocą wspólnego drenu (rozgałęźnik Y). Stosunki objętościowe winpocetyny w roztworze 5% glukozy i 0,9% NaCl i piracetamu do objętości emulsji tłuszczowych określono na podstawie maksymalnej i minimalnej szybkości infuzji. Zgodność oceniono poprzez porównanie wyników z przeprowadzonych pomiarów pH, zmętnienia, potencjału zeta, osmolalności, indeksu polidyspersyjności i średnią średnicę kropel. Pomiary wykonano dla mieszanin bez leku, stanowiące próby odniesienia, bezpośrednio po dodaniu leku oraz po 4 godzinach.

Nie zaobserwowano zmian w jednorodności emulsji lipidowej. Wyniki pomiarów pH, osmolalności i zmętnienia nie

przekroczyły założonych kryteriów akceptacji. Jednak wartość potencjału zeta, średnia wielkość kropel emulsji tłuszczowej oraz obecność drugiej frakcji cząstek lipidowych zależała od rodzaju leku, PN i ich stosunków objętościowych. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, nie zaleca się jednoczesnego podawania badanych leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego, ze względu na duże ryzyko podania cząstek emulsji tłuszczowej większych niż 500 nm.

Podziękowanie: *Badania zostały finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w Polsce w ramach grantu PRELUDIUM 2021/41/N/NZ5/01371*

Compatibility study of nootropic drugs with parenteral nutrition admixtures

Szymon Tomczak*, Kornelia Kaszuba, Anna Jelińska

Department of Pharmaceutical Chemistry,
Poznan University of Medical Sciences,
6 Grunwaldzka, 60-780 Poznań, Poland

*corresponding author: szymon.tomczak@ump.edu.pl

Nutritional therapy is essential for the appropriate development of the body and is used primarily in gastrointestinal failure treatment and in the perioperative period. Parenteral nutrition is the only way to nourish critically ill or coma patients. Co-administration of PN with drugs creates a risk of interactions that may reduce the effectiveness of the therapy and endanger the health and even the life of the patient.

The aim of the study was to check the compatibility of nootropic drugs: piracetam (Memotropil®) and vinpocetine (Cavinton®), with commonly used PN admixtures: Omegaflex special, Omegaflex peri, Lipoflex special, Lipoflex peri, SmofKabiven, Kabiven, Kabiven Peripheral, Olimel Peri N4E. The tested drugs are used in the pharmacotherapy of dementia and in central nervous system disorders due to their action improving the metabolism of nerve cells and cerebral microcirculation.

The results allowing to determine the safety of vinpocetine and piracetam with PN were obtained by simulating their simultaneous administration using a Y-site transfusion kit. The ratios of the volume of vinpocetine in a solution of 5% glucose and 0.9% NaCl and piracetam to the volume of PN were determined based on the maximum and minimum infusion rates. The compatibility was tested by comparing the physicochemical properties: pH, turbidity, zeta potential, osmolality, polydispersity index and the average droplet diameter. Measurements were made immediately after sample preparation and after 4 h of storage.

No changes in the homogeneity of the lipid emulsion were observed. The pH, osmolality and turbidity measurements results did not exceed the standard acceptance criteria, while the value of the zeta potential, the MDD and the presence of the second fraction of lipid particles depended on the type of drug, PN and their volume ratios. Considering the above results, the simultaneous administration of the investigational drugs with admixtures for parenteral nutrition is not recommended.

Funding: *This study was supported by grant PRELUDIUM no. 2021/41/N/NZ5/01371 from the National Science Centre, Poland*

102

Niezgodność palonosetronu z mieszaninanmi do żywienia pozajelitowego

Szymon Tomczak*, Aleksandra Buratyńska, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Poland

*autor korespondencyjny: szymon.tomczak@ump.edu.pl

Odpowiednie odżywienie pacjentów jest jednym z głównych czynników wpływających na poprawę ich stanu zdrowia. Możliwość łącznego podawania wlewów dożylnych z wykorzystaniem jednego dostępu żylnego zwiększa komfort pacjenta i zmniejsza ryzyko infekcji. Jednak, aby móc wdrożyć taki schemat leczenia, niezbędne jest przeprowadzenie badań zgodności w celu uniknięcia niebezpiecznych interakcji. Palonosetron to lek przeciwwymiotny, stosowany przed chemioterapią lub po operacji. W ocenie zgodności pomiędzy lekami a mieszaninami do żywienia pozajelitowego (PNA) ważna jest ocena destabilizacji emulsji lipidowej i pojawienia się nierozpuszczalnych substancji.

Celem pracy było sprawdzenie zgodności roztworów 0,9% NaCl i 5% glukozy Palonosetronu Accord z PNA (Lipoflex special, Lipoflex peri, Omegaflex special, Omegaflex special bez elektrolitów,

Omegaflex peri i Omegaflex plus) podczas ich jednoczesnego podawania przez wspólny dostęp dożylny.

Ze względu na brak zewnętrznych wytycznych interpretacja wyników wymaga doświadczenia badacza i oparta jest na ocenie wyników szeregu różnych badań. Wyniki pomiarów należy odnieść do mieszaniny żywieniowej bez leku, także ocenić zachodzące zmiany w czasie. W toku badania zgodności przeprowadzono następujące analizy: kontrola wizualna, pomiar pH, osmolarność, zmętnienia, potencjału zeta, średniej średnicy kropli emulsji tłuszczowej (MDD), wskaźnik polidyspersyjności (PDI). Badania przeprowadzono w dwóch punktach końcowych t_1=0 godz. i t_2=4 godz.

Na podstawie analizy zgormadzonych wyników nie stwierdzono oznak wytrącania się nierozpuszczalnego osadu ani destabilizacji emulsji lipidowej. Również wyniki pH, osmolalności i zmętnienia nie wykazały niezgodności. Jednak MDD i PDI przekroczyły dopuszczalne wartości w zależności od składu mieszanin do żywienia pozajelitowego i stosunku objętościowego lek:PNA. Tym samym jednoczesne podawanie badanych płynów może być niebezpieczne dla życia pacjenta. Co tym samym dyskwalifikuje je jako bezpieczne rozwiązanie kliniczne.

Podziękowanie: *Badania zostały finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w Polsce w ramach grantu PRELUDIUM 2021/41/N/NZ5/01371*

Palonosetron incompatibility when co-administered with parenteral nutrition admixtures

Szymon Tomczak*, Aleksandra Buratyńska, Anna Jelińska

Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka, 60-780 Poznań, Poland

*corresponding author: szymon.tomczak@ump.edu.pl

Patients' adequate nutrition is one of the main factors contributing to the improvement of their health. The possibility of combining intravenous infusions in one venous access increases the comfort of the patient and medical staff. For such a treatment regimen to be applicable, compatibility studies must be performed to avoid dangerous interactions.

Palonosetron is an antiemetic drug, used before chemotherapy or after surgery. In assessing the compatibility between drugs and parenteral nutrition admixtures (PNAs), it is important to observe and assess the destabilization of the lipid emulsion and the appearance of an insoluble deposit.

The aim of the study was the compatibility testing of 0.9% NaCl and 5% glucose solutions of *Palonosetron Accord* with PNAs (Lipoflex special, Lipoflex peri, Omegaflex special, Omegaflex special without electrolytes, Omegaflex peri, and Omegaflex plus) during their simultaneous administration in a single intravenous infusion.

Interpretation of the results is difficult due to the lack of precise criteria for selecting the method, and the compatibility assessment is used in the case of a joint interpretation of several test results. The test results should be compared with the measurement results of PNAs before adding the drug. Compatibility tests were carried out based on the visual assessment and on the measurement tests: pH, osmolality, turbidity, zeta potential, mean droplet diameter size (MDD), polydispersity index (PDI). The research was carried out at two endpoints t_1=0 h and t_2=4 h.

During the visual inspection, there was no sign of precipitation of an insoluble precipitate and no destabilization of the lipid emulsion. Also, the pH, osmolality, and turbidity results showed no incompatibilities, but MDD and PDI exceeded the accepted acceptable values depending on the composition of the parenteral nutrition admixtures and the volume ratio drug:PNA. Thus co-administration of studied fluids may be dangerous for a patient's life.

Funding: *This study was supported by grant PRELUDIUM no. 2021/41/N/NZ5/01371 from the National Science Centre, Poland*

103

Czy praktyczne szkolenie farmaceutów w zakresie technik inhalacyjnych ma wpływ na jakość edukacji pacjentów w aptece ogólnodostępnej?

Magdalena Waszyk-Nowaczyk[1], Weronika Guzenda[1]*, Patrycja Targosz[2], Michał Byliniak[3], Beata Plewka[1], Piotr Dąbrowiecki[4], Michał Michalak[5], Aneta Bąbol[6], Jerzy Żabiński[7]

[1] *Pracownia Farmacji Praktycznej Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu im. Karola Marcinkowskiego, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[2] *Studenckie Koło Naukowe Opieki Farmaceutycznej, Pracownia Farmacji Praktycznej Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu im. Karola Marcinkowskiego, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[3] *Infarma, ul. Puławska 182, 02-670 Warszawa, Polska*

[4] *Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 12, 04-141 Warszawa, Polska*

[5] *Katedra Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu im. Karola Marcinkowskiego, ul. Rokietnicka 7, 60-806 Poznań, Polska*

[6] *Apteka Lindsay & Gilmour, 5 Oliver Park, Hawick, Roxburghshire TD9 9BG, Wielka Brytania*

[7] *Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie, ul. Stefana Żeromskiego 77/6, 01-882 Warszawa, Polska / Katedra Chemii Organicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska*

*autor korespondencyjny: wguzenda@ump.edu.pl

Wstęp. Edukacja pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatorów, świadczona przez odpowiednio przeszkolonych pracowników służby zdrowia, w tym farmaceutów, niesie ze sobą wiele korzyści. Pozytywne rezultaty takiej praktyki zostały już potwierdzone w wielu krajach na świecie.

Cel. Celem badania była ocena jakości i kompleksowości fachowych porad udzielanych pacjentom w aptece ogólnodostępnej, w zakresie stosowania inhalatorów, ze szczególnym uwzględnieniem poziomu przeszkolenia farmaceutów.

Metodyka. Badanie zostało przeprowadzone od czerwca 2019 do marca 2020 r. Wzięło w nim udział 150 farmaceutów z Poznania i Warszawy. Przed rozpoczęciem badania przeprowadzono w Warszawie praktyczne szkolenie ze stosowania inhalatorów, które objęło 240 farmaceutów. W pracy został wykorzystany model tajemniczego klienta.

Wyniki. Przeszkoleni farmaceuci konsultowali pacjentów przez 5.5 min, a nieprzeszkoleni w czasie 3.0 min ($p<0.0001$). Warto zaznaczyć, że 10.3% nieprzeszkolonych farmaceutów nie udzieliło żadnej edukacji, w tym podstawowych informacji o leku. Spośród 9 elementów prawidłowej techniki inhalacji, przeszkoleni farmaceuci najczęściej zwracali uwagę na prawidłowe umieszczenie ustnika i zapewnienie szczelnego jego objęcia ustami ($p<0.0001$), jak również na odpowiednie uwolnienie dawki leku z inhalatora ($p=0.0259$). Jakość porad udzielona przez nieprzeszkolonych farmaceutów została oceniona średnio na 3.5 pkt, a przeszkolonych na 7.6 pkt ($p<0.0001$).

Wnioski. Badanie wykazało, że istnieje duże zapotrzebowanie na szkolenia praktyczne wśród farmaceutów w Polsce, które w konsekwencji wpływają na lepszą edukację pacjentów w aptekach ogólnodostępnych w zakresie technik inhalacyjnych.

Słowa kluczowe: opieka farmaceutyczna; edukacja z zakresu technik inhalacyjnych; apteka ogólnodostępna, farmaceuta

Does practical training of pharmacists in inhalation techniques have an impact on the quality of patients' education in a community pharmacy?

Magdalena Waszyk-Nowaczyk[1], Weronika Guzenda[1], Patrycja Targosz[2], Michał Byliniak[3], Beata Plewka[1], Piotr Dąbrowiecki[4], Michał Michalak[5], Aneta Bąbol[6], Jerzy Żabiński[7]

[1] *Pharmacy Practice Division, Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, 60-780 Poznan, Poland*

[2] *Student's Pharmaceutical Care Group, Pharmacy Practice Division, Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, 60-780 Poznan, Poland*

[3] *Infarma, 182 Pulawska Street, 02-670 Warsaw, Poland*

[4] *Department of Infectious Diseases and Allergology, Military Institute of Medicine, 128 Szaserów Street, 04-141 Warsaw, Poland*

[5] *Chair and Department of Computer Science and Statistics, Poznan University of Medical Sciences, 7 Rokietnicka Street, 60-806 Poznan, Poland*

[6] *Lindsay & Gilmour Pharmacy, 5 Oliver Park, Hawick, Roxburghshire TD9 9BG, United Kingdom*

[7] *District Pharmacy Chamber in Warsaw, 77/6 Stefana Żeromskiego Street, 01-882 Warsaw, Poland / Department of Organic Chemistry, Medical University of Warsaw, 1 Banacha Street, 02-097 Warsaw, Poland*

*corresponding author: wguzenda@ump.edu.pl

Background. Patient's education in the field of correct use of inhalers, conducted by properly trained healthcare professionals including pharmacists, has many benefits. The positive outcomes of this practice have already been demonstrated in many countries around the world.

Objectives. The aim of the study was to assess the quality and comprehensiveness of professional advice given in a community pharmacy for patients on the use of inhalers, which was determined by the pharmacists' level of training.

Methods. The study was conducted from June 2019 to March 2020. 150 pharmacists from Poznan and Warsaw (Poland) were involved. Before the study began, the professional education of 240 pharmacists has been carried out in Warsaw to implement standard operating procedures. The research was based on the model of a mystery shopper.

Results. Trained pharmacist consulted the patient during 5.5 min and untrained one during 3.0 min ($p<0.0001$). It's worth pointing out that 10.3% of untrained pharmacists did not provide any education, including basic information about the drug. Out of the 9 elements of the correct inhalation technique, the trained pharmacists most frequently paid attention to inserting the mouthpiece in the mouth and ensuring a tight seal with the mouth ($p<0.0001$) as well as proper releasing a dose of medicine from the inhaler ($p=0.0259$). Untrained pharmacists' quality of advice was assessed on an average of 3.5 points, while trained ones on 7.6 points ($p<0.0001$).

Conclusions. This study has shown that there is a great need for professional training among pharmacists in Poland, which consequently contribute to better patients' education in community pharmacies in the field of inhalation techniques.

Keywords: pharmaceutical care; inhaler education; community pharmacy; pharmacist

104

Krążące komórki nowotworowe (CTC) jako przełomowy wielofunkcyjny biomarker raka

Wojciech Wieliński*, Aleksandra Majchrzak-Celińska, Violetta Krajka-Kuźniak

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Święcickiego 4, 60-781 Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: wojtek.wielinski@gmail.com

Krążące komórki nowotworowe (ang. Circulating Tumor Cells, CTC) to komórki odczepiające się od guzów pierwotnych i/lub przerzutów. Pojawiają się one w układzie krążenia jako pojedyncze jednostki lub całe skupiska [1]. Poprzez przejścia mezenchymalno-epitelialne (MET) migrują do odległych miejsc organizmu, gdzie mogą ponownie nabywać właściwości komórek macierzystych i tworzyć nowe ogniska nowotworu [2,3]. Mogą mieć również duże znaczenie kliniczne, służąc jako wielofunkcyjny biomarker dla praktycznie wszystkich typów nowotworów. W tym wypadku, przy zastosowaniu biopsji płynnej, CTC można uzyskać z krwi lub innych płynów ustrojowych, a następnie zbadać. Umożliwia to wczesne wykrycie przerzutów. Oprócz potencjału diagnostycznego CTC mogą być również wykorzystywane do monitorowania odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe, a tym samym oceny rokowania pacjenta. Szybko zmieniające się stężenie CTC we krwi pacjenta lub innych płynach ustrojowych pozwala na dynamiczne monitorowanie skuteczności terapii i może pomóc w dostosowaniu leczenia. Tak więc CTC można wykorzystywać do wdrażania spersonalizowanych terapii, mających na celu zapobieganie powstawania przerzutów. Co więcej, można je również wykorzystać do wyjaśnienia mechanizmu choroby oraz opracowywania nowych leków [3]. Niemniej jednak wyizolowanie tych bardzo rzadkich komórek nowotworowych spośród masywnych krwinek jest trudne, dlatego potrzebne są dokładne metody wykrywania i izolacji [4]. Celem przeglądu jest przedstawienie obecnych i przyszłych zastosowań klinicznych oraz właściwości CTC, w tym ich roli jako biomarkerów diagnostycznych, prognostycznych i predykcyjnych.

Słowa kluczowe: Krążące komórki nowotworowe; biomarkery; nowotwory/rak

Circulating tumor cells (CTCs) as a ground-breaking multifunctional cancer biomarker

Wojciech Wieliński*, Aleksandra Majchrzak-Celińska, Violetta Krajka-Kuźniak

Department of Pharmaceutical Biochemistry, Poznan University of Medical Sciences, Święcickiego 4, 60-781 Poznań, Poland

*corresponding author: wojtek.wielinski@gmail.com

Circulating Tumor Cells (CTCs) are cancer cells that are shed from the primary tumors and/or metastases and appear in the circulatory system as singular units or clusters [1]. They migrate to the distant sites of the body, undergo mesenchymal-epithelial transition (MET), reacquire stem cell properties and form a new metastatic site [2,3]. However, they can also have great clinical significance serving as a multifunctional biomarker for basically all tumors. In this regards, through the liquid biopsy, CTC can be collected from blood or other body fluids and characterized, allowing early detection of metastatic cancer. Besides their diagnostic potential, they can also be used to monitor response to cancer treatment and in evaluating patients prognosis. The fast-changing concentration of CTCs in the patient's blood or other body fluids allows the dynamic monitoring of therapy effectiveness and may help tailoring treatment to patient needs. Thus, CTC can be used for personalized therapies against metastases. Moreover, they can also be used for disease mechanism elucidation, and therapeutic target identification for novel drug development [3]. Nevertheless, detecting these very rare CTCs among the massive blood cells is challenging, thus accurate detection methods are needed [4]. The aim of this review is to present the current and future clinical applications of CTCs and their properties, including their role as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers.

Keywords: Circulating tumor Cells; biomarkers; cancer

105

Współczesne podejście analityczne do urządzeń immuno-magnetoforetycznych do selektywnej separacji CTC i innych ważnych biomarkerów

Wojciech Wieliński*, Eliza Matuszewska, Jan Matysiak

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Rokietnicka 5 60-806 Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: wojtek.wielinski@gmail.com

Immunomagnetoforetyczne urządzenia to przyrządy, które pozwalają na oddzielenie określonych pożądanych komórek, biomolekuł lub mikroorganizmów.

Separacja immunomagnetyczna (IMS) to technika separacji polegająca na przyłączaniu małych namagnesowanych cząstek, które są związane z przeciwciałami. Pozwala to na przyczepienie kulek magnetycznych do pożądanego celu, na przykład krążących komórek nowotworowych (CTC) [1].

Następnie dzięki przyłączeniu cząstki magnetycznej cały „kompleks" komórka + przeciwciało z cząstkami magnetycznymi zostaje przyciągnięta do pola magnetycznego, co pozwala na separację. Zwykle odbywa się to poprzez usunięcie supernatantu z próbki, w obecności silnego pola magnetycznego, tak jak dzieje się to w systemie Dynobeads®. Jednak w dzisiejszych czasach popularyzuje się nowy rodzaj techniki IMS, to urządzenia mikro przepływowe z magnetoforezą zachodzącą w chipie.[2] Podstawowa zasada pozostaje taka sama. Czynnikiem separującym jest powinowactwo komórek do pola magnetycznego, chociaż proces ekstrakcji jest inny. Urządzenie wykorzystuje chip, w którym strumień analitu jest dzielony przez stały przepływ roztworu buforowego w środku strumienia analitu. Dzięki wbudowanym przewodom ferromagnetycznym w kształcie litery V, które tworzą wektor pola magnetycznego skierowany ku centrum strumienia buforowego. Prowadzi to do przyciągania komórek z dołączonymi kulkami paramagnetycznymi do strumienia buforowego. To powoduje, że docelowe komórki migrują do strumienia buforu, a następnie do oddzielnej probówki i w ten sposób są separowane[3].

Metoda ta ma ogromny potencjał, aby stać się złotym standardem w biopsji płynnej. Uzyskane frakcja komórek jest czysta i gotowe do dalszych analiz. Największymi zaletami opisywanej metody są jej czystość, efektywność czasowa oraz niskie koszt eksploatacji.[1]–[4] Może to pozwolić na wysokowydajne badania przesiewowe w kierunku chorób nowotworowych , diagnostykę i spersonalizowaną terapię dzięki uzyskanym CTC o wysokiej czystości. W niedalekiej przyszłości metoda ta może znaleźć zastosowanie w badaniach klinicznych oraz przemyśle farmaceutycznym. [5]–[11]

Piśmiennictwo

1. Chelakkot, C. et al. An immune-magnetophoretic device for the selective and precise enrichment of circulating tumor cells from whole blood. Micromachines (Basel) 11, (2020).
2. Park, J. W. et al. Microdevice for separation of circulating tumor cells using embedded magnetophoresis with v-shaped Ni-Co nanowires and immuno-nanomagnetic beads. ETRI Journal 37, 233–240 (2015).
3. Lei, K. F. A review on microdevices for isolating circulating tumor cells. Micromachines vol. 11 Preprint at https://doi.org/10.3390/mi11050531 (2020).
4. Andree, K. C., van Dalum, G. & Terstappen, L. W. M. M. Challenges in circulating tumor cell detection by the CellSearch system. Molecular Oncology vol. 10 395–407 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.12.002 (2016).
5. Pantel, K. & Alix-Panabières, C. Liquid biopsy: Potential and challenges. Molecular Oncology vol. 10 371–373 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.01.009 (2016).
6. Bai, Y. & Zhao, H. Liquid biopsy in tumors: opportunities and challenges. Ann Transl Med 6, S89–S89 (2018).
7. Alix-Panabières, C. & Pantel, K. Liquid biopsy: From discovery to clinical application. Cancer Discov 11, 858–873 (2021).
8. Ilié, M. & Hofman, P. Pros: Can tissue biopsy be replaced by liquid biopsy? Transl Lung Cancer Res 5, 420–423 (2016).
9. The Use of Non-Tumor-Related Liquid Biopsy in Respiratory Medicine. The Use of NonTumor-Related Liquid Biopsy in Respiratory Medicine.
10. Rodríguez, J. et al. When Tissue is an Issue the Liquid Biopsy is Nonissue: A Review. Oncol Ther 9, 89–110 (2021).
11. Cappelletti, V. et al. Tailoring treatment of salivary duct carcinoma (SDC) by liquid biopsy: ARv7 expression in circulating tumor cells. Annals of Oncology vol. 29 1559–1601 Preprint at https://doi.org/10.1093/annonc/mdy141 (2018).

Modern analytical approach to immune–magnetophoretic devices for selective separation of CTCs and other vital biomarkers. State of the art

Wojciech Wieliński*, Eliza Matuszewska, Jan Matysiak

Chair and Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, ul. Rokietnicka 60-806 Poznań, Polska

*corresponding author: wojtek.wielinski@gmail.com

Immune Magnetophoretic devices are devices that allow for the separation of certain desired cells, biomolecules, or microorganisms.

Immunomagnetic separation (IMS) is a separation technique that relay on the attachment of small-magnetized particles that are binded with antibodies. This allows for the attachment of magnetic beads to the desired target for example Circulating Tumor Cells (CTCs). 1

Then thanks to the attachment of magnetic particle the whole "complex", cell + antibody with magnetic microbeads, become attracted to the magnetic field, this allows for separation. Usually, it happens by removing supernatant from the sample over the strong magnetic field, as it happens in Dynobeads® system. However, nowadays a new type of IMS technique emerges it's microfluid devices with chip-embedded magnetophoresis.2 The core principle stays the same the separating factor is cells' affinity to the magnetic field, though the extraction process is different. The device uses a microchip in which the analyte stream is separated by the constant flow of buffer solution in the middle of the analyte stream. Due to the embedded V-shaped ferromagnetic wires that create the magnetic field vector into the center of the buffer stream. That leads to the attraction of cells with attached paramagnetic beads into the buffer jet. This cause the targeted cells to go with the jet flow into the separate test tube and separates from the rest of the analyte. 3

This method has a great potential to become a golden standard in liquid biopsy, the obtained cells fraction are pure and ready for other downstream analyses. The biggest advantages of the described method are its purity, time efficiency, and low operational cost.1–4

This may allow for high thruput cancer screening, diagnostic, and allow personalized therapy thanks to obtained high purity CTCs. In near future this method may find use in other clinical and industrial applications. 5–11

Keywords: Circulating tumor Cells; Biomarkers; Cancer; Immune Magnetophoretic devices; Immune Magnetophoretic separation

References

1. Chelakkot, C. et al. An immune-magnetophoretic device for the selective and precise enrichment of circulating tumor cells from whole blood. Micromachines (Basel) 11, (2020).
2. Park, J. W. et al. Microdevice for separation of circulating tumor cells using embedded magnetophoresis with v-shaped Ni-Co nanowires and immuno-nanomagnetic beads. ETRI Journal 37, 233–240 (2015).
3. Lei, K. F. A review on microdevices for isolating circulating tumor cells. Micromachines vol. 11 Preprint at https://doi.org/10.3390/mi11050531 (2020).
4. Andree, K. C., van Dalum, G. & Terstappen, L. W. M. M. Challenges in circulating tumor cell detection by the CellSearch system. Molecular Oncology vol. 10 395–407 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.12.002 (2016).
5. Pantel, K. & Alix-Panabières, C. Liquid biopsy: Potential and challenges. Molecular Oncology vol. 10 371–373 Preprint at https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.01.009 (2016).
6. Bai, Y. & Zhao, H. Liquid biopsy in tumors: opportunities and challenges. Ann Transl Med 6, S89–S89 (2018).
7. Alix-Panabières, C. & Pantel, K. Liquid biopsy: From discovery to clinical application. Cancer Discov 11, 858–873 (2021).
8. Ilié, M. & Hofman, P. Pros: Can tissue biopsy be replaced by liquid biopsy? Transl Lung Cancer Res 5, 420–423 (2016).
9. The Use of Non-Tumor-Related Liquid Biopsy in Respiratory Medicine. The Use of NonTumor-Related Liquid Biopsy in Respiratory Medicine.
10. Rodríguez, J. et al. When Tissue is an Issue the Liquid Biopsy is Nonissue: A Review. Oncol Ther 9, 89–110 (2021).
11. Cappelletti, V. et al. Tailoring treatment of salivary duct carcinoma (SDC) by liquid biopsy: ARv7 expression in circulating tumor cells. Annals of Oncology vol. 29 1559–1601 Preprint at https://doi.org/10.1093/annonc/mdy141 (2018).

106

Poszukiwanie wielocelowych związków wśród pochodnych kumaryny

Małgorzata Więcek[1]*, Agata Siwek[2], Agnieszka Olejarz-Maciej[1], Agata Doroz-Płonka[1], Justyna Godyń[3], Paula Zaręba[3], Anna Więckowska[3], Barbara Malawska[3], Katarzyna Kieć-Kononowicz[1], Dorota Łażewska[1]

[1] *Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

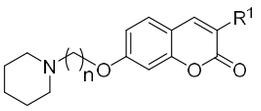
[2] *Zakład FizykochemicznejAnalizy Leku, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

[3] *Katedra Farmakobiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska*

*autor korespondencyjny: malgorzata.wiecek@uj.edu.pl

Pochodne kumaryny (2H-1-benzopirano-2-onu) cieszą się coraz większym zainteresowaniem w badaniach chemii medycznej. Liczne doniesienia wskazują, że związki te wykazują różne działania biologiczne i farmakologiczne m.in. przeciwnowotworowe, przeciwzakrzepowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe czy antyoksydacyjne.

Celem prezentowanych badań była synteza serii związków, pochodnych kumaryny oraz zbadanie ich aktywności wobec celów białkowych ośrodkowego układu nerwowego takich jak: receptor H_3 histaminowy (H_3R), acetylo- i butyrylo-cholinoesteraza (AChE, BuChE) oraz monoaminooksydaza B (MAO-B). Przypuszcza się, że związki wielocelowe wykazujące aktywność wobec wymienionych celów mogą mieć zastosowanie w terapii chorób neurodegeneracyjnych. Ogólny wzór otrzymanych i badanych związków przedstawiono na Ryc. 1.



R^1 : H, 4-OCH_3Ph
n = 3÷6

hH_3R: K_i > 12 nM
*ee*AChE: IC_{50} > 0,316 µM
*eq*BuChE: IC_{50} > 1,79 µM
hMAO-B: IC_{50} > 0,28 µM

Ryc. 1. Ogólny wzór badanych związków

W otrzymanej serii połączeń uzyskano związki o zróżnicowanej aktywności wobec badanych celów biologicznych. Obecność podstawnika w pozycji 3 układu kumaryny wpłynęła korzystnie zarówno na powinowactwo do H_3R jak i na aktywność wobec badanych enzymów.

Słowa kluczowe: pochodne kumaryny; związki wielocelowe; receptor H3 histaminowy; cholinoesterazy; MAO B

Podziękowania: *Badania częściowo finansowane ze środków statutowych nr N42/DBS/000301 Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.*

Search for multitarget compounds among coumarin derivatives

Małgorzata Więcek[1]*, Agata Siwek[2], Agnieszka Olejarz-Maciej[1], Agata Doroz-Płonka[1], Justyna Godyń[3], Paula Zaręba[3], Anna Więckowska[3], Barbara Malawska[3], Katarzyna Kieć-Kononowicz[1], Dorota Łażewska[1]

[1] *Department of Technology and Biotechnology of Drugs, Jagiellonian University Medical College in Kraków, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland*

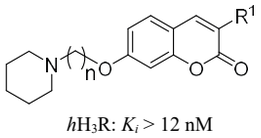
[2] *Department of Pharmacobiology, Jagiellonian University Medical College in Kraków, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland*

[3] *Department of Physicochemical Drug Analysis, Jagiellonian University Medical College in Kraków, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Poland*

*corresponding author: malgorzata.wiecek@uj.edu.pl

Coumarin derivatives (2H-1-benzopyran-2-one) are of increasing interest in medical chemistry research. Numerous reports indicate that these compounds exhibit various biological and pharmacological activities, including anticancer, anticoagulant, antibacterial, antiviral and antioxidant.

The aim of the presented research was to synthesize a series of compounds, coumarin derivatives and to study their activity against CNS protein targets such as: histamine H_3 receptor (H_3R), acetyl- and butyryl-cholinesterase (AChE, BuChE) and monoamine oxidase B (MAOB). It is hypothesized that multi-target compounds having activity against said targets may have utility in the therapy of neurodegenerative diseases. The general structure of the obtained and tested compounds is presented in Fig. 1.



R^1 : H, 4-OCH_3Ph
n = 3÷6

hH_3R: K_i > 12 nM
*ee*AChE: IC_{50} > 0,316 µM
*eq*BuChE: IC_{50} > 1,79 µM
hMAO-B: IC_{50} > 0,28 µM

Fig. 1. General structure of tested compounds

Among the compounds obtained, we observed various activities against the biological targets tested. The presence of a substituent in the position 3 of the coumarin ring positively influences both the affinity for H_3R and the activity towards the tested enzymes.

Keywords: coumarin derivatives; multitarget compounds; histamine H_3 receptor; cholinesterases; MAO-B

Acknowledgements: *This research was partly supported by Jagiellonian University Medical College grant no N42/DBS/000301.*

107

Hepatotoksyczność polidopaminy w połączeniu z chemio- i fototerapią *in vivo*

Marta Witkowska[1], Ewa Florek[2], Radosław Mrówczyński[1], Bartosz Grześkowiak[3], Izabela Miechowicz[4]

[1] *Wydział Chemii, Uniwersytet Adama Mickiewicza w Poznaniu, Polska*

[2] *Laboratorium Badań Środowiskowych, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska*

[3] *Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet Adama Mickiewicza w Poznaniu, Polska*

[4] *Katedra Informatyki i Statystyki , Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska*

Wprowadzenie. Polidopamina jest polimerem, powstającym w wyniku samopolimeryzacji dopaminy. Dzięki swoim unikalnym właściwościom może być wykorzystana jako nanoplatforma do leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC), który jest jednym z najczęstszych rodzajów raka wątroby.

Cel pracy. Celem badań było określenie hepatotoksyczności nanocząstek polidopaminy i polidopaminy w połączeniu z doksorubicyną i fototerapią poprzez ocenę stresu oksydacyjnego w wątrobie myszy BALB/c Nude.

Materiał i metody. Badania zostały zatwierdzone przez lokalną Komisję Etyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Poznaniu (Ustawa nr 20/2019). 24 samicom myszy domowych BALB/c Nude z Charles River Laboratories w Niemczech (5-6 tygodni) wszczepiono 1 x 106 komórki nowotworu wątrobowo-komórkowego -HepG2. Myszy podzielono na 3 grupy: grupa kontrolna, nanocząsteczki polidopminy (PDA-NP) i PDA-NP z doksorubicyną i zastosowaną fototerapią. Następnie zwierzętom podano PDA-NPs w dawce 35 mg/kg mc i doksorubicynę w dawce 15 mg/kg mc. Myszy leczone fototerapią naświetlano laserem po dwadzieściu czterech godzinach po wstrzyknięciu. 10 dni po ekspozycji zwierzęta uśmiercono, a następnie pobrano wątroby i zamrożono w -80°C aż do dalszej analizy. Markery stresu oksydacyjnego oraz parametry biochemiczne TP, GSH, GST, TBARS, TEAC, NO, CAT w wątrobie oznaczono metodą spektrofotometryczną.

Wyniki. Stwierdzono istotnie podwyższony poziom TEAC, TBARS oraz obniżony poziom GSH w grupie zwierząt poddanych terapii skojarzonej w porównaniu z grupą kontrolną. Występuje również trend wzrostowy przy niektórych parametrach wskazujący na wyższy poziom reaktywnych form tlenu.

Wnioski. Podczas 10-dniowej ekspozycji terapia polidopaminą i terapia skojarzona polidopaminą w połączeniu z chemio- i fototerapia u myszy wykazała, że PDA może być źródłem wolnych rodników i być przyczyną hepatotoksyczności.

Słowa kluczowe: polidopamina; stres oksydacyjny; myszy

Podziękowanie: *Wsparcie finansowe w ramach grantu badawczego nr UMO-2018/31/B/ST8/02460 ze środków Narodowego Centrum Nauki i Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.*

Hepatotoxicity *in vivo* of polydopamine with chemo-photothermal therapy

Marta Witkowska[1], Ewa Florek[2], Radosław Mrówczyński[1], Bartosz Grześkowiak[3], Izabela Miechowicz[4]

[1] *Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University in Poznań, Poland*

[2] *Laboratory of Environmental Research, Department of Toxicology, Poznan University of Medical Sciences, Poland*

[3] *NanoBioMedical Centre, Adam Mickiewicz University in Poznań, Poland*

[4] *Department of Computer Science and Statistics, Poznan University of Medical Sciences, Poland*

Introduction. Polydopamine is a polymer that originate in self-polymerization of the dopamine. Due to its unique set of features, it might be used as a nanoplatform for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), which is one of the most common kinds of liver cancer.

Aim of the study. Purpose of the study was to determine hepatotoxicity of polydopamine nanoparticles and polydopamine combined with doxorubicin and phototherapy by evaluation of oxidative stress in liver of BALB/c Nude mice.

Material and methods. The research was approved by the local Ethics Committee for Animal Experimentation in Poznan, Poland (Act No 20/2019). 24 female domestic BALB/c Nude mice from Charles River Laboratories, Germany (5-6 weeks) were implanted with 1 x 106 human liver tumor cells – HepG2. Mice were divided into 3 groups: vehicle, polydopmine nanoparticles (PDA-NPs) and PDA-NPs with doxorubicine and phototherapy. Then animals were exposed to PDA-NPs in the dose of 35 mg/kg mc and to doxorubicine in the dose of 15 mg/kg mc. Mice treated with photherapy were irradiated with the laser twenty-four hours after injection. 10 days after exposure animals were sacrificed and the livers were subsequently obtained and frozen in -80°C for further analysis. The markers of oxidative stress and biochemical parameters TP, GSH, GST, TBARS, TEAC, NO, CAT in livers were determined using spectrophotometric methods.

Results. There was significantly increased level of TEAC, TBARS and decreased level of GSH in group exposed to combined therapy, compared to control group. Increasing trend also occurs is some parameters indicating higher level of reactive oxygen species.

Conclusions. Polydopamine therapy and polydopamine therapy combined with chemo- and phototherapy during 10 days exposure in mice showed that PDA may by source of free radicals and be a cause of a hepatotoxicity.

Keywords: polydopamine; oxidative stress; mice

Acknowledgements: *The financial support under research grant number UMO-2018/31/B/ST8/02460 by The National Science Centre and Poznan University of Medical Sciences grant is kindly acknowledged.*

108

Otrzymywanie i właściwości mechaniczne hydrożeli z agomelatyną do zastosowania w leczeniu depresji

Monika Wojtyłko[1]*, Dimitrios A. Lamprou[2], Anna Froelich[1], Barbara Jadach[1], Ariadna Nowicka[3], Radosław Wichniarek[4], Wiesław Kuczko[4], Mirosław Szybowicz[3], Antoni Białek[1], Tomasz Osmałek[1]

[1] *Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska*

[2] *School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast BT9 7BL, UK*

[3] *Instytut Badań Materiałowych i Inżynierii Kwantowej, Wydział Inżynierii Materiałowej i Fizyki Technicznej, Politechnika Poznańska, plac M. Skłodowskiej-Curie 5, 60-965 Poznań, Polska*

[4] *Instytut Technologii Materiałów, Wydział Inżynierii Mechanicznej, Politechnika Poznańska, plac M. Skłodowskiej-Curie, 60-965 Poznań, Polska*

*autor korespondencyjny: wojtylko.monika@gmail.com

Cel. Depresja jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych. Dotyka ona nie tylko na pacjenta, ale ma również ogromne znaczenie społeczne. Agomelatyna (AGM) oddziałuje na receptory melatoninowe i serotoninowe. Jest z powodzeniem stosowana w leczeniu depresji, jednak jej niska biodostępność po podaniu doustnym stanowi istotny problem [1]. Transdermalna droga podania może stanowić rozwiązanie problemu, jednak do tej pory nie została szeroko przebadana [2]. Prezentowane badania miały na celu opracowanie składu i ocenę właściwości mechanicznych żeli zawierających AGM przeznaczonych do aplikacji na skórę. W kolejnych badaniach żele posłużą do porównania z transdermalnymi systemami mikroigłowymi (MN) zawierającymi AGM.

Metody. Do przygotowania próbek wykorzystano glicerol, wodę, polimer Carbopol® EZ-3 oraz AGM rozpuszczoną w etanolu. Dodano roztwór triizopropanoloaminy (TIPA) w celu uzyskania żelu. Pozostałe próbki przygotowano analogicznie, ale bez dodatku etanolu, a AGM zawieszono w gotowym żelu przez roztarcie w moździerzu. Badania mechaniczne miały na celu porównanie dwóch formulacji i zweryfikowanie wpływu AGM na właściwości żelu. Dodatkowo, wykonano test utraty składników lotnych.

Wyniki. Opracowano dwa rodzaje żeli zawierających AGM i zoptymalizowano sposób ich produkcji, uzyskując jednorodne układy różniące się właściwościami. Zgodnie z założeniami, zaobserwowano szybszą utratę składników lotnych w przypadku żelu etanolowego. Dodatkowo, dla żeli z etanolem wykres przebiegał z widocznym punktem przegięcia, natomiast dla żeli z zawieszoną AGM zaobserwowano w tym teście liniowość. Badania reologiczne obejmowały analizę płynięcia oraz analizę oscylacyjną. Parametry opisujące zdolność płynięcia żeli, takie jak punkt płynięcia oraz współczynnik konsystencji, obliczono dopasowując krzywe do modeli reologicznych. Analiza profilu tekstury wykazała, że obecność AGM nie wpływa istotnie na badane parametry, jednak żele wykazały różnice w adhezyjności, spoistości, twardości i gumowatości. Ponadto żel z zawieszoną AGM wykazywał mniejszą rozsmarowywalność.

Słowa kluczowe: agomelatyna; depresja; hydrożel; reologia; tekstura

Podziękowanie: *Źródło finansowania: Praca wykonywana w ramach projektu nr 2021/42/E/NZ7/00125 (ID: 526262) sfinansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.*

Piśmiennictwo

1. Konstantakopoulos G., et al. (2020). The preclinical discovery and development of agomelatine for the treatment of depression. Expert Opinion on Drug Discovery. 15(10):1121-1132.
2. Said M., et al. (2017). Transdermal agomelatine microemulsion gel: pyramidal screening, statistical optimization and *in vivo* bioavailability. Drug Delivery. 24(1):1159-1169.

Development and mechanical properties of agomelatine-loaded hydrogels for depression

Monika Wojtyłko[1]*, Dimitrios A. Lamprou[2], Anna Froelich[1], Barbara Jadach[1], Ariadna Nowicka[3], Radosław Wichniarek[4], Wiesław Kuczko[4], Mirosław Szybowicz[3], Antoni Białek[1], Tomasz Osmałek[1]

[1] *Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, 6 Grunwaldzka Street, 60-780 Poznań, Poland*

[2] *School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast BT9 7BL, UK*

[3] *Institute of Materials Research and Quantum Engineering, The Faculty of Materials Engineering and Technical Physics, Poznan University of Technology, 5 M. Skłodowska-Curie Square, 60-965 Poznan, Poland*

[4] *Institute of Materials Technology, Faculty of Mechanical Engineering, Poznan University of Technology, 5 M. Skłodowska-Curie Square, 60-965 Poznan, Poland*

*corresponding author: wojtylko.monika@gmail.com

Aims. Depression is one of the most common mental disorders. It affects not only the patient, but is also of great social importance. Agomelatine (AGM) acts on melatonin and serotonin receptors. It is successfully used in treatment of depression, but its low bioavailability after oral administration is a significant inconvenience [1]. Transdermal route may be a response to that problem but was not widely researched so far [2]. The presented research aimed at development of the composition and evaluation of the mechanical properties of gels containing AGM for skin application. In subsequent studies, the gels will be used for comparison with a microneedle (MN) transdermal systems containing AGM.

Methods. Samples were prepared with the use of glycerol, water, Carbopol® EZ-3 Polymer and AGM dissolved in ethanol. Triisopropanolamine (TIPA) solution was added to obtain the gel. Other samples were prepared in analogy, but no ethanol was added and AGM was suspended in the finished gel by grinding in a mortar. Mechanical studies were performed to compare two formulations and verify an impact of AGM on gel properties. In addition, the loss of volatile components test was performed.

Results. Two types of gels containing AGM were determined and the production method was optimized, resulting in homogeneous mixtures differing in properties. As assumed, faster volatile component loss by ethanolic gel was observed. In addition, for gels with ethanol the plot ran with the visible point of inflection in the diagram, while in gels with suspended AGM, linearity was observed. Rheological studies included both steady shear flow and oscillatory measurements. The flow parameters such as yield point or consistency were calculated by fitting the curves to rheological models. Texture profile analysis indicated that presence of AGM does not strongly affect the parameters; however, gels revealed differences in adhesiveness, cohesiveness, hardness and gumminess. Moreover, the gel with suspended AGM showed lower spreadability.

Keywords: agomelatine; depression; hydrogel; rheology; texture

Acknowledgements: *The work was performed as a result of the research project no. 2021/42/E/NZ7/00125 (ID: 526262) financed by the National Science Centre (Poland).*

References

1. Konstantakopoulos G., et al. (2020). The preclinical discovery and development of agomelatine for the treatment of depression. Expert Opinion on Drug Discovery. 15(10):1121-1132.
2. Said M., et al. (2017). Transdermal agomelatine microemulsion gel: pyramidal screening, statistical optimization and *in vivo* bioavailability. Drug Delivery. 24(1):1159-1169.

109

Rola stresu oksydacyjnego w mechanizmie cytostatycznego działania kofeiny w modelu komórkowym złośliwego nowotworu mózgu

Dorota Wrześniok*, Justyna Fołta, Zuzanna Rzepka

Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska

*autor korespondencyjny: dwrzesniok@sum.edu.pl

Nagromadzenie się reaktywnych form tlenu w komórkach neoplastycznych indukuje apoptozę, w związku z czym substancje o właściwościach prooksydacyjnych stanowią potencjalne leki przeciwnowotworowe.

Glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforme*, GBM) to pierwotny guz mózgu pochodzenia astrocytarnego, klasyfikowany przez Światową Organizację Zdrowia jako nowotwór IV stopnia o najbardziej agresywnym rozroście. Mimo znaczących dokonań jakie obserwuje się w ostatnich latach w dziedzinie onkologii, wyniki leczenia złośliwych nowotworów mózgu pozostają niezadowalające. Średni czas przeżycia chorego z GBM, przy zastosowaniu obecnych standardów leczenia wynosi około 15 miesięcy.

Kofeina jest związkiem powszechnie występującym w diecie człowieka. Charakteryzuje się małą masą cząsteczkową oraz zdolnością do przenikania przez barierę krew-mózg. Opublikowane badania kohortowe wskazują, że regularne spożywanie kofeiny może obniżać ryzyko rozwoju glejaka nawet o 40%. Ważną właściwością kofeiny jest jej wpływ na poziom stresu oksydacyjnego w komórkach – wykazano, iż w zależności od stężenia, może wykazywać właściwości antyoksydacyjne lub prooksydacyjne.

Celem pracy było zbadanie roli stresu oksydacyjnego w mechanizmie cytostatycznego działanie kofeiny względem GBM w modelu *in vitro*. W tym celu przeprowadzono anali-

zę aktywności metabolicznej komórek hodowanych w obecności metyloksantyny i/lub kwasu askorbinowego. Ponadto wykorzystano mikroskopię konfokalną w celu detekcji stresu oksydacyjnego i zmian morfologicznych komórek w opracowanym modelu eksperymentalnym.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że kofeina wpływa na aktywność metaboliczną, morfologię oraz poziom reaktywnych form tlenu w komórkach GBM. Jednakże, wyniki prób z dodatkiem antyoksydanta wskazują, że obserwowane działanie kofeiny względem badanych komórek nie jest zależne od generowania stresu oksydacyjnego. Przedstawione wyniki przyczyniają się do poszerzenie wiedzy na temat mechanizmów leżących u podstaw wpływu kofeiny na progresję nowotworów mózgu.

Słowa kluczowe: kofeina; glejak wielopostaciowy; stres oksydacyjny

Podziękowanie: *Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego nr PCN-1-090/N/1/F finansowanego ze środków Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach*

The role of oxidative stress in the mechanism of cytostatic effect of caffeine in the cellular model of brain cancer

Dorota Wrześniok*, Justyna Fołta, Zuzanna Rzepka

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences in Sosnowiec, Medical University of Silesia in Katowice, Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Poland

*corresponding author: dwrzesniok@sum.edu.pl

The accumulation of reactive oxygen species in neoplastic cells induces apoptosis, and therefore substances with prooxidative properties are potential anticancer drugs.

Glioblastoma multiforme (GBM) is a primary brain tumor of astrocytic origin, classified by the World Health Organization as a stage IV tumor with the most aggressive hyperplasia. Despite the significant achievements that have been observed in recent years in the field of oncology, the efficacy of treatment of malignant brain tumors remain unsatisfactory. Currently the average survival time of a patient with GBM is about 15 months.

Caffeine is a compound commonly found in the human diet. It is characterized by low molecular weight and the ability to penetrate the blood-brain barrier. Published cohort studies indicate that regular caffeine consumption can lower the risk of developing gliomas by up to 40%. An important property of caffeine is its effect on the level of cellular oxidative stress – depending on the concentration, it can have antioxidant or pro-oxidative properties.

The aim of the study was to investigate the role of oxidative stress in the mechanism of cytostatic action of caffeine on GBM in an *in vitro* model. For this purpose, we analysed the metabolic activity of cells cultured in the presence of methylxanthine and/or ascorbic acid. Moreover, confocal microscopy was used to detect oxidative stress and cell morphological changes in the established experimental model.

Based on the obtained results, it was found that caffeine affects metabolic activity, morphology and the level of reactive oxygen species in GBM cells. However, the results of the samples with the antioxidant indicate that the observed effects of caffeine on analysed cells is not dependent on the induction oxidative stress. The presented results contribute to the broadening of knowledge about the mechanisms underlying the influence of caffeine on the progression of brain tumors.

Keywords: caffeine; glioblastoma multiforme; oxidative stress

Acknowledgements: *This research was funded by Medical University of Silesia in Katowice, grant number: PCN-1-090/N/1/F*

110

Stan wzbudzony i reaktywne formy tlenu przeciwko nowotworom i patogenom – rozwój terapii sonodynamicznej

Marcin Wysocki[1]*, Beata Czarczyńska-Goślińska[2], Daniel Ziental[1], Emre Güzel[3], Łukasz Sobotta[1]

[1] Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań, Polska

[2] Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska

[3] Department of Engineering Fundamental Sciences, Sakarya University of Applied Sciences, 54050 Sakarya, Turcja

*autor korespondencyjny: marcin.wysocki@student.ump.edu.pl

Terapia fotodynamiczna oraz sonodynamiczna to metody z dużym potencjałem w leczeniu infekcji bakteryjnych oraz nowotworów. Stanowią alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia, głównie z uwagi na ich nieinwazyjność (w porównaniu do metod chirurgicznych, radioterapii oraz chemioterapii) oraz nieindukowanie oporności bakteryjnej. Podstawy terapii fotodynamicznej i sonodynamicznej jest związane z foto- i sonouczulaczami – substancjami, które wzbudzane są odpowiednio pod wpływem światła lub ultradźwięków. Uczulacze należą do różnych grup związków, w tym porfirynoidów (takich jak porfiryny, chloryny, porfirazyny i ftalocyjaniny), barwników (ksanteny, tiazyny, cyjaniny), kurkuminy, a nawet do środków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych (takich jak fluorochinolony i hipokreliny).(1) Wzbudzone uczulacze mogą uwalniać zmagazynowaną energię podczas powrotu ze stanu wzbudzonego do stanu podstawowego na drodze emisji ciepła lub fluorescencji, a także przeniesienia jej na cząsteczki tlenu, co prowadzi do powstania reaktywnych form tlenu (RFT). Formy te są w stanie selektywnie niszczyć błony komórek bakteryjnych i nowotworowych, nie naruszając komórek organizmu. RFT obejmują różne typy rodników, takie jak rodniki hydroksylowe ($HO^{\bullet}$), aniony ponadtlenkowe ($O_2^{\bullet-}$) i tlen singletowy ($^1O_2$).(1) Dwa pierwsze są wytwarzane w reakcji zwanej reakcją typu I (reakcja między uczulaczem a otaczającymi go cząsteczkami organicznymi), podczas gdy druga jest wytwarzana w reakcji typu II (bezpośrednia reakcja między uczulaczem a tlenem cząsteczkowym, po której następuje inwersja spinu elektronów, w wyniku której obie cząsteczki przechodzą w stan singletowy).(1) W ostatnich latach wciąż rośnie liczba doniesień o skuteczności licznych uczulaczy i ich modyfikacjach.

Słowa kluczowe: tlen singletowy; uczulacze; leki przeciwnowotworowe; leki przeciwbakteryjne

Piśmiennictwo

1. Wysocki, M., I wsp. (2022). Excited State and Reactive Oxygen Species against Cancer and Pathogens: A Review on Sonodynamic and Sono-Photodynamic Therapy. ChemMedChem. 17, 13, e202200185

Excited state and reactive oxygen species against cancer and pathogens – the development of sonodynamic therapy

Marcin Wysocki[1]*, Beata Czarczyńska-Goślińska[2], Daniel Ziental[1], Emre Güzel[3], Łukasz Sobotta[1]

[1] *Chair and Department of Inorganic and Analytic Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3, 60-806 Poznan, Poland*

[2] *Chair and Department of Pharmaceutical Technology, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, 60-780 Poznan, Poland*

[3] *Department of Engineering Fundamental Sciences, Sakarya University of Applied Sciences, 54050 Sakarya, Türkiye*

*corresponding author: marcin.wysocki@student.ump.edu.pl

Photodynamic and sonodynamic therapy are therapies having great potential in the treatment of bacterial infections and cancer diseases. They constitute a good alternative for traditional treatment, mainly for being non-invasive (in comparison to surgical methods, radiotherapy or chemotherapy) and for not-inducing the bacterial resistance. The background of photodynamic and sonodynamic therapy is associated with photo- and sonosensitizers – substances that can be excited when exposed to light or ultrasound, respectively. These sensitizers belong to a various groups of compound, including porphyrinoids (such as porphyrins, chlorins, porphyrazines, and phthalocyanines), dyes (xanthenes, thiazines, cyanines), curcumins and even antimicrobial and antifungal agents (such as fluoroquinolones and hypocrellins).(1) Excited sensitizera can release the stored energy when returning from the excited state to the ground state in the manner of emission of heat or fluorescence, as well as transferring it to oxygen molecules, leading to reactive oxygen species (ROS). These species are able to selectively disrupt the membranes of bacterial and cancer cells, leaving the organism's cells unaffected. ROS include different types of radicals, such as hydroxyl radicals ($HO^{\bullet}$), superoxide anions ($O_2^{\bullet-}$) and singlet oxygen ($^1O_2$).(1) The first two are produced in a reaction called Type I reaction (reaction between the sensitizer and surrounding organic molecules) while the latter one is produced in a Type II reaction (direct reaction between sensitizer and molecular oxygen, followed by an electron spin inversion, turning both molecules into singlet state).(1) In recent years, a lot of reports on numerous sensitizers and their modifications being effective has been constantly growing.

Keywords: singlet oxygen; sensitizers; antitumor agents; antimicrobial agents

References

1. Wysocki, M., et al. (2022). Excited State and Reactive Oxygen Species against Cancer and Pathogens: A Review on Sonodynamic and Sono-Photodynamic Therapy. ChemMedChem. 17, 13, e202200185

111

Interpretacja wybranych geometrycznych deskryptorów molekularnych klas GATEWAY, 3D-MoRSE i RDF

Mariusz Zapadka[1]*, Przemysław Dekowski[2], Bogumiła Kupcewicz[1]

[1] *Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Jurasza 2, Bydgoszcz, Polska*

[2] *Dział Nowych Technologii, Softmaks.pl, ul. Kraszewskiego 1, Bydgoszcz, Polska*

*autor korespondencyjny: mariusz.zapadka@cm.umk.pl

Zazwyczaj głównym celem analizy QSAR jest budowanie modeli predykcyjnych, dlatego często preferowane są deskryptory, które dają lepsze modele pod względem ich mocy predykcyjnej. Jednak zgodnie z zasadami OECD interpretacja modelu, tj. wyjaśnienie związku przyczynowo-skutkowego między deskryptorami zastosowanymi w modelu a punktem końcowym jest również ważna i jeśli to możliwe, powinna być wykonana.

Celem pracy było pokazanie możliwości szczegółowej interpretacji wybranych geometrycznych deskryptorów molekularnych. Ich mechanistyczna interpretacja polega na analizie istotności i rozmieszczenia par atomowych oraz zastosowaniu podejścia substrukturalnego. [1,2] Podstawą obu strategii jest addytywny charakter deskryptorów RDF, 3D-MoRSE, GETAWAY, tj. wartość deskryptora dla całej cząsteczki jest sumą wkładów par atomowych lub poszczególnych fragmentów cząsteczki związku chemicznego. Pierwsze podejście pozwala na zmapowanie powierzchni cząsteczki wielkościami wkładów par atomowych. Natomiast metoda substrukturalna służy do oceny istotności poszczególnych fragmentów oraz ich wzajemnego rozmieszczenia w przestrzeni. Interpretacja deskryptorów molekularnych została wykonana z wykorzystaniem nowego narzędzia InterDescPy oraz wzbogacona o szereg graficznych elementów ułatwiających wnioskowanie.

Słowa kluczowe: QSAR; molecular descriptors; GATEWAY; RDF; 3D-MoRSE

Piśmiennictwo

1. Zapadka, M. et al. (2022). HATS5m as an example of GETAWAY molecular descriptor in assessing the similarity/diversity of the structural features of 4-thiazolidinones. International Journal of Molecular Sciences. 23(12), 6576.
2. Zapadka M. et al. (2019). An application of QSRR approach and multiple linear regression method for lipophilicity assessment of flavonoids. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 164, 681-689.

Interpretation of selected geometric molecular descriptors of GATEWAY, 3D-MoRSE and RDF classes

Mariusz Zapadka[1]*,
Przemysław Dekowski[2], Bogumiła Kupcewicz[1]

[1] *Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Nicolaus Copernicus University in Torun, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Jurasza 2 St., Bydgoszcz, Poland*

[2] *New Technologies Department, Softmaks.pl, Kraszewski 1 St., Bydgoszcz, Poland*

*corresponding author: mariusz.zapadka@cm.umk.pl

Typically, the main goal of QSAR analysis is to build predictive models, thus descriptors that give better models in terms of their predictive power are often preferable. However, according to OECD principles, the interpretation of the model i.e. explaining the cause-and-effect relationship between the descriptors used in the model and the end-point is also important, and, if possible, it should be done.

The aim of the study was to show the possibility of a detailed interpretation of selected geometric molecular descriptors. Their mechanistic interpretation is based on the analysis of the significance and distribution of atomic pairs and the application of a substructure approach. [1,2] The basis of both strategies is the additive nature of the RDF, 3D-MoRSE, GETAWAY descriptors, i.e. the descriptor value for the whole molecule is the sum of the contributions of atomic pairs or individual fragments of the chemical compound. The first approach allows the molecular surface to be mapped by the magnitude of the contributions of atomic pairs. On the other hand, the substructural method is used to assess the significance of individual fragments and their mutual arrangement in space. Interpretation of molecular descriptors was performed using the new InterDescPy tool and enriched with several graphic elements facilitating the conclusion.

Keywords: QSAR; molecular descriptors; GATEWAY; RDF; 3D-MoRSE

References

1. Zapadka, M. et al. (2022). HATS5m as an example of GETAWAY molecular descriptor in assessing the similarity/diversity of the structural features of 4-thiazolidinones. International Journal of Molecular Sciences. 23(12), 6576.
2. Zapadka M. et al. (2019). An application of QSRR approach and multiple linear regression method for lipophilicity assessment of flavonoids. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 164, 681-689.

112

Professional Standard „Clinical Pharmacist" in Ukraine: Successes And Challenges

Kateryna Zupanets[1], Viktoriia Propisnova[2]*,
Natalya Bezugla[1], Tetyana Sakharova[1]

[1] *Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str. 27, 61057 Kharkiv, Ukraine*

[2] *Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka str. 3, 60-806 Poznan, Poland*

*corresponding author: vpropisnova@ump.edu.pl

Clinical pharmacy, as a field of pharmacist`s professional activity, was founded in Ukraine in 1993. During almost 30 years, the curriculums, educational and qualification characteristics, educational and professional programs were elaborated, the occupation „Clinical Pharmacist" was included in the Classifier of Professions of Ukraine, qualification characteristics were drawn up, etc. In 2015 according the Cabinet of Ministers of Ukraine Resolution No. 266 clinical pharmacy lost the separated pharmaceutical specialty status, but was retained as a separated profession and educational program, and prompted the further determination and improvement of its status as a field of a pharmacist`s activity.

The professional standard „Clinical pharmacist" is developed on the background of the experience and requirements of the European Union countries, in particular Poland, Germany, etc. Working group includes clinical pharmacists, representatives of practical health care, research establishments and education.

The professional standard development goes through the following steps: Primary information collection (1), the list of labor functions and labor actions formation (2), Expert survey regarding the assessment of the frequency of application and importance of each labor function, the labor functions final list formation (3); Professional competencies, knowledge, abilities and skills determination, list of objects and tools drafting (4); Expert survey regarding the determination of professional competences, knowledge, abilities and skills, necessary for the performance of the corresponding labor function (5); Final results to the professional standard project submission.

According to expert opinion the most important task of the clinical pharmacist is to ensure the drug rational use by performing the next labor functions: pharmaceutical care of the patient and doctor; medicinal products effectiveness and safety monitoring; organization and conduct of medicinal products clinical trials; pharmacotherapy cost assessment and local drug formularies development.

Currently, the process is at the stage of transition from step 4 to step 5 – professional standard public discussion.

Keywords: clinical pharmacist; professional standard; labor functions; Ukraine

113

Nanocząstki PLGA jako nośnik dla kurkuminy i kannabidiolu

Izabela Żółnowska*, Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, Poznań, Polska

*autor korespondencyjny: izabela-zolnowska@wp.pl

Kurkumina (CUR) i kannabidiol (CBD) są roślinnymi substancjami czynnymi o udowodnionych właściwościach prozdrowotnych, w tym aktywności przeciwzapalnej i antyoksydacyjnej. Jednak ich zastosowanie jako produktu leczniczego jest ograniczone przez słabą rozpuszczalność w wodzie, co skutkuje niską biodostępnością. Polimerowe nanocząstki (NP) są obecnie przedmiotem zainteresowania jako nowy, obiecujący system dostarczania leków, który pozwala zminimalizować ograniczenia związane z terapeutycznym wykorzystaniem substancji słabo rozpuszczalnych w wodzie. Ze względu na biokompatybilność, niską toksyczność i zdolność do zapewnienia kontrolowanego uwalniania leków, kwas poli(mlekowo-glikolowy) (PLGA) jest jednym z najczęściej stosowanych materiałów do produkcji NP.

Celem badań było zoptymalizowanie procesu przygotowania NP na bazie PLGA zawierających CUR i/lub CBD. Oceniono wpływ takich czynników jak rodzaj użytego rozpuszczalnika organicznego i sposób jego odparowania, czas trwania sonifikacji oraz szybkość i czas wirowania na właściwości otrzymanych cząstek.

NP przygotowano metodą odparowania rozpuszczalnika przy jednoczesnej modyfikacji niektórych parametrów syntezy. Następnie analizowano wielkość i potencjał zeta otrzymanych nośników. Wybrane formulacje NP poddano liofilizacji, a otrzymane liofilizaty oceniono pod kątem skuteczności inkorporacji substancji w polimerowe nanonośniki za pomocą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR) oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). Efektywność załadowania określono za pomocą metodą UV-Vis.

Wyniki wykazały, że właściwości NP na bazie PLGA zawierających CUR i/lub CBD mogą być modyfikowane poprzez zmianę parametrów ich syntezy. Zastosowanie odpowiedniej szybkości wirowania, rozpuszczalnika organicznego oraz czasu i sposobu odparowania rozpuszczalnika pozwoliło na uzyskanie bardziej stabilnych układów o mniejszych rozmiarach cząstek. Wykazano, że proces liofilizacji NP na bazie PLGA zawierających CUR i/lub CBD spowodował wzrost średniego rozmiaru cząstek i przyczynił się do wzrostu wartości potencjału zeta. Stwierdzono, że efektywność inkorporowania CUR i CBD wynosiła odpowiednio od 27 do 35% i od 48 do 54%.

Słowa kluczowe: kannabidiol; kurkumina; nanocząstka

Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles as a carrier for curcumin and cannabidiol

Izabela Żółnowska*, Aleksandra Gostyńska, Maciej Stawny

Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Grunwaldzka 6, Poznan, Poland

*corresponding author: izabela-zolnowska@wp.pl

Curcumin (CUR) and cannabidiol (CBD) are plant-derived active substances with potent pro-health properties, including anti-inflammatory and antioxidant activities. However, their usage as the medical product is limited by poor water solubility resulting in low bioavailability. Polymeric nanoparticles (NPs) are currently of interest as a novel, promising drug delivery system that allows minimizing the limitations of the therapeutic use of poorly water-soluble substances. Due to its biocompatibility, low toxicity, and ability to provide controlled drug release, poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) is one of the most widely used materials for the production of NPs.

The aim of this study was to optimize the process of preparation CUR- and/or CBDloaded PLGA NPs. The influence of factors such as the type of organic solvent used and the method of its evaporation, the duration of sonification, or the speed and time of centrifugation on the properties of the obtained particles was assessed.

The NPs were prepared by the solvent evaporation method while certain synthesis parameters were modified. Then, the size and zeta potential of the obtained carriers were analyzed. Selected samples of the NPs were freeze-dried. The resulting lyophilisates were assessed for the effectiveness of incorporating the substances into polymer nanocarriers using Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR) and differential scanning calorimetry (DSC). The entrapment efficiency was determined using UV-Vis spectrophotometry.

The properties of CUR- and/or CBD-loaded PLGA NPs can be modified by changing their synthesis parameters.The use of the appropriate speed of centrifugation, organic solvent, and time and method of solvent evaporation allowed for obtaining more stable systems and smaller particle sizes. It was shown that the freeze-drying process of CUR- and/or CBD-loaded PLGA NPs caused an increase in the mean particle size and contributed to an increase in the zeta potential values. The entrapment efficiency of CUR and CBD was found to be 27 to 35% and 48 to 54%, respectively.

Keywords: cannabidiol; curcumin; nanoparticle

A

Anglart G. 46, 47
Ashiqueali S. 51

B

Bajda M. 75
Bakun P. 29, 104, 105
Banasiak J. 79, 80, 112, 113
Bańdurska M. 101
Barciszewska A.-M. 64, 65
Bauer-Brandl A. 40, 41
Baumgart S. 30, 63, 64, 116, 117
Bąbol A. 124, 125
Beberok A. 31
Bednarczyk-Cwynar B. 32
Bekier M. 109
Bernard M.K. 33
Bezugla N. 133
Białek A. 129, 130
Bielawska A. 33, 34, 35, 57, 58
Bielawski K. 33, 34, 35, 42
Borkowska Z. 107
Borowski A. 61, 62
Brandl M. 40, 41
Brunetti L. 43
Brzozowski J. 44, 93
Budzianowska A. 35, 36, 37, 54, 55, 98, 99
Budzianowski J. 35, 36, 37, 98, 99
Buratyńska A. 123, 124
Bylica M. 55, 56
Byliniak M. 124, 125

C

Carrieri A. 43
Cerbin-Koczorowska M. 101
Chalecka M. 37, 38, 118
Chełminiak-Dudkiewicz D. 38, 39
Cherniienko A. 39, 40, 90, 91
Cichosz M. 61, 62
Czajkowski M. 40, 41, 111
Czapowska L. 41, 42
Czarczyńska-Goślińska B. 131, 132
Czarnomysy R. 34, 35, 42
Czarnota-Łydka K. 43, 53, 106, 107
Czerniel J. 44, 45
Czyrski A. 45, 46

D

Dańczak-Pazdrowska A. 92, 93
Dąbrowiecki P. 124, 125
de Candia M. 43
Dekowski P. 132, 133
Dettlaff K. 46, 47, 48, 52
Dolińska B. 59, 60
Dominiak K. 46, 47
Doroz-Płonka A. 67, 68, 127, 128
Drabińska B. 47, 48
Drużyński S. 61, 62
Duda P. 120, 121
Dwiecki P.M. 48, 49

F

Falkowski M. 112
Fedorowicz J. 110
Fikrová P. 76
Florek E. 67, 113, 114, 119, 120, 128, 129
Foltynowicz M. 102
Fołta J. 130, 131
Frank A. 75
Froelich A. 129, 130
Futyma M. 113, 114

G

Gackowski M. 49, 50
García Sánchez H. 105, 106
Garrett T.J. 96, 97
Gdaniec M. 110
Girnyi S. 88, 89
Godyń J. 75, 127, 128
Gorazd I. 107
Gornowicz A. 33, 34, 35, 57, 58
Gornowicz-Porowska J. 92, 93
Gostyńska A. 44, 45, 51, 71, 134
Goślinski T. 62, 63
Gośliński T. 29, 72, 73, 82, 83, 84, 97, 98, 99
Górzna N. 102
Grześkowiak B. 128, 129
Grześkowiak E. 88, 89
Gumułka M. 43
Güzel E. 131, 132
Guzenda W. 60, 61, 124, 125
Guzińska J. 52

H

Haberek W. 53, 86, 87, 105, 106, 107
Halašková M. 76
Handzlik J. 43, 53, 55, 56, 69, 86, 87, 105, 106, 107, 117, 118
Hassani M. 112
Hermanowicz J.M. 54
Hermosaningtyas A. 54, 55
Hermosaningyas A. 35, 36
Honkisz-Orzechowska E. 55, 56, 105, 106

I

Igliński B. 61, 62

J

Jacob C. 105, 106
Jadach B. 129, 130
Janiaczyk M. 56, 57
Jankowska W. 72
Janowska S. 57, 58
Janowski M. 57, 58
Jarębska A. 61, 62
Jarzębski H. 45, 46
Jastrzębska-Więsek M. 106, 107
Jawad Nasim M. 105, 106
Jelińska A. 72, 73, 93, 97, 98, 99, 122, 123, 124
Jonaszka G. 88, 89
Józkowiak M. 58, 59
Jurga S. 82, 83, 114, 115

K

Kaczmarek M. 76, 77
Kałuża J. 59, 60
Kamasa k. 60
Kamasa K. 61
Kamińska I. 55, 56
Karaźniewicz-Łada M. 79, 80
Karbownik A. 88, 89
Karpińska N. 102
Kasprzycka M. 102
Kaszuba K. 122, 123
Kerner J. 79, 80
Khylyuk D. 57, 58
Kieć-Kononowicz K. 67, 68, 75, 127, 128
Kiełkowska U. 61, 62
Kikowska K. 121
Kikowska M. 35, 36, 37, 54, 55, 121, 122
Klepacki H. 54
Kobyłka P. 29
Kociscakova L. 66
Koczorowski T. 29, 62, 63, 82, 83
Kolasiński E. 62, 63, 82, 83
Kollár J. 76
Kołodziejska m. 63
Kołodziejska M. 64
Kołodziejska R. 116, 117
Kopciuch D. 64, 65, 70
Kornicka A. 74
Kossakowski K. 47, 48, 65, 66
Kowalczuk N. 37, 38
Kozlikova M. 66
Kozlíková M. 76
Kozłowska M. 67, 113, 114
Krajka-Kuźniak V. 89, 90, 92, 93, 98, 99, 108, 125, 126
Kranc W. 58, 59
Królicka E. 67, 68
Kruszyna Ł. 79, 80
Kryjewski M. 91, 92
Książek K. 68, 69
Kubicki M. 89
Kubicki V. 90
Kucińska M. 29
Kucwaj-Brysz K. 43, 53, 105, 106, 107, 117, 118
Kuczko W. 129, 130
Kuder K.J. 69
Kujawski J. 33, 47, 48
Kupcewic B. 96
Kupcewicz B. 94, 95, 132, 133
Kupczyk D. 30, 116, 117
Kurczab R. 53
Kurzawa M. 61, 62
Kus K. 64, 65, 70
Kustrzyńska K. 71
Kuźmińska J. 44, 72, 73, 103

L

Laghezza A. 43
Lahutta I. 74
Lahutta M. 74
Lamprou D.A. 129, 130
Lesyk R. 33, 34, 35
Lewandowska M. 52
Liwarska J. 111
Lochman L. 86
Lulek J. 49, 50

Ł

Łażewska D. 67, 68, 69, 75, 127, 128
Łażewski D. 103
Łochowicz P. 33
Łukasik A. 69
Łukasik-Głębocka M. 115, 116

M

Machacek M. 66, 86
Macháček M. 76
Machnik M. 76, 77
Maćkowiak A. 102
Majchrzak-Celińska A. 98, 99, 108, 125, 126
Malawska B. 75, 127, 128
Małecka M. 94
Marcinkiewicz N. 100
Masternak M. 51, 92, 93
Matuszewska E. 77, 78, 126, 127
Matysiak J. 77, 78, 96, 97, 100, 126, 127
Mazela J. 119, 120
Mazurek K. 61, 62
Meisner M. 78, 79, 120, 121
Merritt T.A. 119, 120
Michalak M. 60, 61, 101, 124, 125
Miechowicz I. 119, 120, 128, 129
Miecznikowska M. 79, 80
Mikołajczyk A. 47, 48
Milanowski B. 40, 41
Misiak P. 80, 81
Misiurova S. 81, 82, 104
Młynarczyk D.T. 29, 62, 63, 82, 83, 84, 97, 98, 99, 104, 105, 114, 115
Molenda S. 76, 77
Mordyl B. 117, 118
Mrówczyński R. 128, 129
Murias M. 29
Musiał J. 83, 84
Muszalska-Kolos I. 48, 49, 72, 73
Mylkie K. 38, 39, 84, 85

N

Ney Y. 105, 106
Nitek W. 53
Noureddine S. 51
Novakova V. 86
Nowakowska E. 64, 65, 70
Nowak P. 84, 85
Nowicka A. 129, 130
Nowicka G. 113, 114
Nycz M. 105, 106

O

Olejarz-Maciej A. 86, 87, 127, 128
Oleksiewicz U. 76, 77
Olender D. 87, 88
Osmałek T. 101, 129, 130
Ostalska-Nowicka D. 112, 113
Otto F. 88, 89

P

Paczkowska A. 64, 65, 70
Papierska K. 89, 90
Partyka A. 106, 107
Pawelczyk L. 58, 59
Pawełczyk A. 39, 40, 41, 42, 66, 87, 88, 90, 91, 108
Pawełczyk A.\ 65
Pawlak D. 54
Pawlak K. 79, 80
Pawska A. 91, 92
Pazdrowski P. 92, 93
Piaskowska J. 93
Piaskowska-Mycio J. 48, 49
Piekuś-Słomka N. 94, 95, 96
Piemontese L. 43
Pietkiewicz D. 96, 97, 100
Piotrowska-Kempisty H. 58, 59
Piskorz J. 102
Piwowarczyk L. 97, 98, 99
Plewa S. 96, 97, 100
Plewka B. 101, 124, 125
Płaziński W. 116, 117
Podciechowska K. 102
Podlewska S. 105, 106, 117, 118
Polańska A. 92, 93
Połom K. 88, 89
Popenda Ł. 82, 83, 110, 114, 115
Porolnik W. 102
Potapskyi E. 103
Propisnova V. 81, 82, 104, 133
Przybylska K. 104, 105
Purgatorio R. 43
Pyka P. 105, 106, 107

R

Radomska D. 42
Ratajczak P. 64, 65, 70
Ratajczak T. 47, 48
Reiner-Link D. 75
Resztak M. 112, 113
Rouger M. 112
Różańska S. 74
Rubiś B. 51
Ruszkowski P. 107
Rybarczyk A. 108
Rzepka Z. 130, 131

S

Sajko A. 101, 109
Sakharova T. 133
Sanyk T. 104
Sarecka-Hujar B. 78, 79, 120, 121
Satała G. 43, 53, 105, 106, 107, 117, 118
Sączewski J. 110
Schneider R. 49, 50
Simon M. 80, 81
Siwek A. 67, 68, 127, 128
Skupin-Mrugalska P. 40, 41, 58, 59, 111
Słaba A. 111
Smolarkiewicz-Wyczachowski A. 38, 39, 112
Smuszkiewicz M. 79, 80
Sobczak A. 72, 73
Sobiak J. 112, 113
Sobocińska J. 76, 77
Sobotta Ł. 131, 132
Sołomianko D. 113, 114
Sołtysiak Z. 79, 80
Sommerfeld-Klatta K. 115, 116
Sowa-Kasprzak K. 87, 88
Spaczyński R.Z. 58, 59
Sroczyńska k. 120
Sroczyńska K. 119
Stachowiak M. 114, 115
Stanisz B.J. 83, 84
Stark H. 75
Stawny M. 44, 45, 51, 71, 93, 134
Stodolska A. 115, 116
Studzińska R. 30, 63, 64, 116, 117
Sudoł-Tałaj S. 53, 106, 107, 117, 118
Sudoł-TałajS. 53
Surażyński A. 37, 38, 118
SurażyŃski A. 54
Svid N. 82
Szalla A. 61, 62
Szałek E. 88, 89
Szczołko W. 62, 63
Szkutnik-Fiedler D. 109
Szopa A. 121, 122
Szubska P. 73
Szukalska M. 67, 119, 120
Szulc-Musioł B. 59, 60, 78, 79, 120, 121
Szybowicz M. 129, 130
Szymanowski W. 33, 34, 35
Szymańska E. 105, 106

Ś

Świerblewski M. 88, 89

T

Targosz P. 124, 125
Thiem B. 35, 36, 54, 55, 121, 122
Tishchenko I. 81
Tomczak S. 98, 99, 122, 123, 124
Tymińska I. 113, 114

U

Uruska A. 109

W

Warzecha R. 31
Waszyk-Nowaczyk M. 60, 61, 80, 81, 101, 124, 125
Wesołowska A. 106, 107
Wichniarek R. 129, 130
Wieliński W. 125, 126, 127
Wierzchowski M. 94, 103
Więcek M. 106, 107, 127, 128
Więckowska A. 75, 127, 128
Wilczyńska-Zawal N. 106, 107
Witkowska M. 128, 129
Wojtyłko M. 129, 130
Wołosik K. 118
Wrześniok D. 31, 130, 131
Wujak M. 95
Wujak W. 96
Wujec M. 57, 58
Wysocki M. 131, 132

Z

Zaborowski M. 96, 97
Zachwieja J. 112, 113
Zapadka M. 94, 95, 96, 132, 133
Zaprutko L. 39, 40, 41, 42, 65, 66, 87, 88, 90, 91, 108
Zaprutko T. 64, 70
Zaprutko Z. 65
Zaręba P. 75, 127, 128
Ziegler-Borowska M. 38, 39, 84, 85, 112
Zielińska-Psuja B. 115, 116
Ziental D. 131, 132
Zimcik P. 66, 86
Zimčík P. 76
Zupanets K. 133

Ż

Żabiński J. 124, 125
Żesławska E. 53
Żółnowska I. 134

978-83-7597-437-9