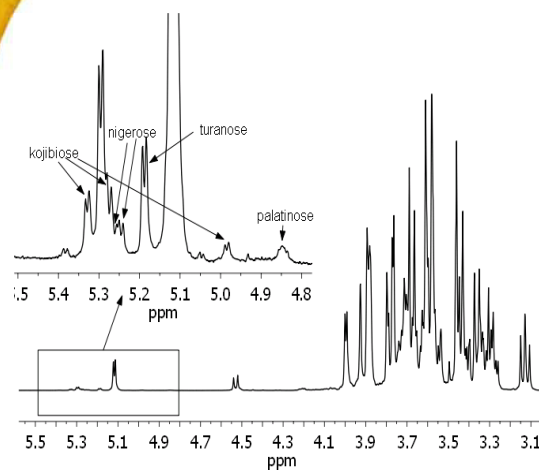


III Sympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym

**WARSZAWA
14 luty 2013**





III Sympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym

14 luty 2013



Organizatorzy sympozjum

Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Zakład Chemii Fizycznej; Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Komitety Organizacyjny

Prof. dr hab. Iwona Wawer

Prof. dr hab. Wacław Kołodziejewski

dr Katarzyna Paradowska

dr Katarzyna Zawada

dr Monika Zielińska-Pisklak

Program

15.30 **Otwarcie**

15.35 – 16.00 Wykład na zaproszenie

Prof. dr hab. Jan Cz. Dobrowolski- IChP, NIL

„Jak mierzyć chiralność?”

16.00 - 16.10 Katarzyna Walas „Spektroskopowe badania perdeuterowanego apatyty wapniowego”

16.10 - 16.20 Aneta Jaguszevska „Syntetyczny hydroksyapatyt modyfikowany jonami strontu oraz jonami boranowymi – opracowanie sposobu otrzymywania oraz analiza właściwości fizykochemicznych”

16.20 - 16.30 Adam Berłowski „Badania właściwości antyoksydacyjnych naparów i ekstraktów ziół stosowanych w peruwiańskiej medycynie ludowej.”

16.30 - 16.50 ***Sesja posterowa***

16.50 – 17.00 Marzena Dytko „Sole tiotropium w świetle badań spektroskopowych”

17.00 – 17.10 Jakub Harwacki „Dokowanie do modelu receptora 5HT1A – analiza porównawcza”

17.10 – 17.20 Martyna Sęk, Monika Walczak „Stabilność oksydacyjna olejów spożywczych”

17.20 – 17.30 Maksym Żegota „Nalewki owocowe i ziołowe jako bogate źródło prozdrowotnych polifenoli”

17.30 - 17.45 **Zakończenie**

Spis posterów

- 1. Synteza biodegradowalnych i bioresorbowalnych nośników leków przeciwnowotworowych** - Katarzyna Cyran, Elżbieta Gniazdowska, Marcin Sobczak
- 2. Synteza i badania właściwości fizykochemicznych hydroksypatytu węglanowego domieszkowanego jonami srebra.** - Ewa Groszyk, Dagmara Kwiatkowska-Różycka, Joanna Kolmas, Waław Kołodziejaki
- 3. Synteza i badanie struktury polimerów z odwzorowanymi jonami kadmu.** - Marta Janczura, Piotr Goś
- 4. Synteza 2'- i 3'-metylobenzylowych pochodnych 3-aminotropanu o potencjalnym atypowym działaniu antypsychotycznym** - Barbara Marszał, Jacek Stefanowicz, Jadwiga Turło
- 5. Określenie wpływu suplementacji preparatem Selol 5% na aktywność enzymów antyoksydacyjnych we krwi i osoczu zdrowych myszy** - Monika Smoter, Teresa Kucharska, Małgorzata Bogucka, Piotr Wroczyński
- 6. Analiza metodą WD XRF polimerów z odwzorowanymi jonami kadmu** - Ewelina Więckowska, Marzena Kuras
- 7. Izolacja i identyfikacja związków fenolowych zawartych w ekstraktach z *Desmodium adscendens*** - Katarzyna Wilczek, Aleksandra Dudziec, Monika Zielińska-Pisklak
- 8. Badanie – metodą HPLC – profilu uwalniania paklitakselu z poliuretanowych tworzyw porowatych zastosowanych jako nośniki** - Małgorzata Wołczyńska, Zdzisław Stefanowicz
- 9. Synteza nowych pochodnych indolu o potencjalnym powinowactwie do receptora 5-HT i SERT** - Rafał Wyrębiak

Streszczenia

Komunikaty ustne

Spektroskopowe badania perdeuterowanego apatyty wapniowego

Katarzyna Walas, Wacław Kołodziejski

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Apatyt wapniowy jest materiałem, z którego zbudowany jest minerał tkanki kostnej oraz minerał szkliwa, zębiny i cementu zębów. Syntetyczny apatyt wapniowy jest stosowany w medycynie (wypełnienia ubytków kostnych, implantologia) i w farmacji, jako nośnik niektórych leków. Apatyt biologiczny, z wyjątkiem zawartego w szkliwie, jest nanomateriałem, to znaczy rozmiar jego kryształów jest mniejszy niż 100 nm. Wobec tego apatyt syntetyczny ma największe zastosowanie praktyczne, jeśli jest materiałem nanokrystalicznym. Taki apatyt ma specyficzne właściwości fizykochemiczne, w szczególności cechuje go brak stechiometrii (podstawienia jonowe), znaczny nieporządek w sieci krystalicznej (deficyt jonów hydroksylowych, obecność tzw. wody strukturalnej) oraz istnienie rozległej hydratowanej warstwy powierzchniowej umożliwiającej efektywną wymianę jonową i stanowiącej swoisty interfejs z macierzą organiczną (kolagenem).

Niestety, widma protonowe NMR w ciele stałym nie bardzo nadają się do badań strukturalnych nanoapatytu ze względu na zbyt dużą szerokość sygnałów, nawet przy zastosowaniu specjalnych technik zwięzania linii (wirowanie próbki pod kątem magicznym, MAS). Wiadomo, że zwiększenie rozdzielczości można uzyskać przez „rozcieńczenie” protonów deuteronami. Celem projektu badawczego jest więc synteza nanoapatytu wapniowego przy użyciu odczynników deuterowanych, zamiast ich odpowiedników zawierających wodór. Widma protonowe MAS NMR zostaną wykonane na „reszkowych” protonach, które zawsze znajdują się w tak zsyntetyzowanym materiale. Ponadto do badań strukturalnych zostanie wykorzystany NMR deuteru oraz spektroskopia w podczerwieni. Mamy nadzieję uzyskać więcej informacji na temat elementów strukturalnych nanoapatytu zawierających protony, w szczególności na temat hydratowanej warstwy powierzchniowej oraz jonów hydroksylowych i wody strukturalnej w sieci krystalicznej.

**Syntetyczny hydroksyapatyt modyfikowany jonami strontu
oraz jonami boranowymi – opracowanie sposobu otrzymywania
oraz analiza właściwości fizykochemicznych**

Aneta Jaguszewska, Joanna Kolmas, Wacław Kołodziejski

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

W stale intensywnie rozwijającej się dziedzinie inżynierii biomateriałowej od wielu lat możemy obserwować ogromne zainteresowanie bioceramiką, a w szczególności bioceramiką apatytową. Jej głównym składnikiem jest hydroksyapatyt o sumarycznym wzorze $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Ze względu na duże podobieństwo do apatyty tkanek zmineralizowanych hydroksyapatyt stosowany jest jako materiał kościozastępczy, jest także głównym składnikiem pokryw implantów metalicznych. Hydroksyapatyt wykazuje zdolność do szeregu podstawień różnymi jonami i tę właściwość wykorzystuje się obecnie do produkcji materiałów o dodatkowych właściwościach.

Celem naszej pracy było opracowanie metody syntezy oraz analiza fizykochemiczna nowego hydroksyapatytu zawierającego jednocześnie jony strontu oraz jony boranowe. Dodatkowo przeprowadziliśmy syntezy hydroksyapatytu zawierającego wyłącznie jony strontu oraz hydroksyapatytu domieszkowanego jonami boranowymi.

Stront jest pierwiastkiem wykorzystywanym w leczeniu osteoporozy ze względu na udowodnione korzystne działanie w procesie tworzenia tkanki kostnej. Ostatnie badania potwierdziły także, że bor wzmacnia procesy mineralizacji kości, zapobiega utracie wapnia i magnezu z kości. Możemy więc sądzić, że jony strontu oraz jony boranowe będą wykazywać synergistyczne działanie wspomagające mineralizację tkanki kostnej.

Syntezę przeprowadzono na dwa sposoby wykorzystując standardową metodę mokrą i metodę w ciele stałym w celu sprawdzenia ich efektywności w kontekście naszego materiału.

Badania właściwości antyoksydacyjnych naparów i ekstraktów ziół stosowanych w peruwiańskiej medycynie ludowej.

Adam Berłowski, Katarzyna Paradowska

Zakład Chemii Fizycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
e-mail: adam_berlowski@op.pl

Uncaria tomentosa, czyli Vilcacora, *Annona muricata* czyli Graviola, *Tabebuia serratifolia* – Tahuari, *Phyllanthus niruri* - Chanca piedra to zioła stosowane od lat w medycynie ludowej w rejonie Andów i dorzecza Amazonki w leczeniu astmy, reumatyzmu, wrzodów żołądka, w różnych infekcjach i stanach zapalnych, do gojenia ran, jako środki przeciwbólowe, w chorobach nerek, a nawet w terapii nowotworów. Pierwszym krokiem do zastosowania ich w charakterze farmaceutyków, czy suplementów diety w Europie jest przeprowadzenie badań fitochemicznych i biologicznych obecnych w nich związków.

Uważa się, że u podstaw wielu chorób cywilizacyjnych np. miażdżycy, nadciśnienia leży stres oksydacyjny, spowodowany nadmiarem wolnych rodników w komórkach. Dużą rolę w zmiataniu wolnych rodników pełnią związki pochodzenia naturalnego takie jak polifenole, antocyjany, garbniki, a także karotenoidy.



Ich biologiczna aktywność często wiąże się ze zdolnością antyoksydacyjną. Wiele z tych związków nie jest syntetyzowanych przez organizm człowieka, więc dostarczenie ich z pożywieniem ma znaczenie prewencyjne, zwłaszcza w ochronie przed wolnymi rodnikami.

Aby ocenić aktywność przeciwutleniającą produktów spożywczych najczęściej stosuje się testy *in vitro*. Do oznaczania aktywności antyoksydacyjnej stosuje się dwie kategorie metod wzajemnie się uzupełniających i polegających na:

- redukcji jonów metali do jonów o niższym stopniu utlenienia przez badany antyoksydant (FRAP);
- zmiataniu wolnych, stabilnych rodników (ABTS⁺, DPPH)

Najwięcej składników antyoksydacyjnych w próbce obejmuje test FRAP, zaś test z wykorzystaniem trwałego rodnika DPPH tylko część, tych najbardziej reaktywnych, test z zastosowaniem rodnika ABTS daje wartości pośrednie.

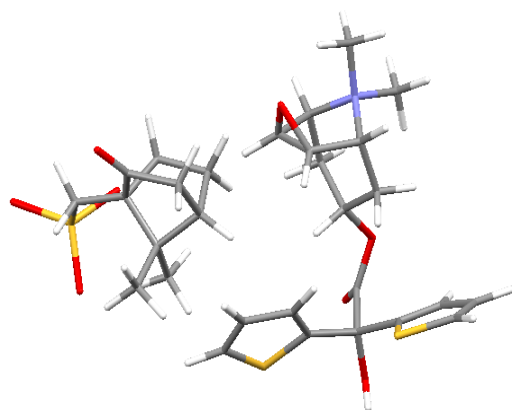
Oznaczenie aktywności antyoksydacyjnej naparów z 10 ziół pochodzących z Peru zastosowaliśmy wszystkie w/w metody. Oznaczono również całkowitą zawartość polifenoli metodą Folina-Ciocalteu (FC) i całkowitą zawartość karotenoidów.

Sole tiotropium w świetle badań spektroskopowych

Marzena Dytko, Edyta Pindelska, Wacław Kołodziejski

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
e-mail: marzena-dytko@wp.pl

Tiotropium, czyli (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7[hydroxy-di-2tienylacetyl]oxy]-9,9-dimetylo-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0]nonan, to lek antycholinergiczny. Hamuje on działanie receptorów muskarynowych w układzie przywspółczulnym, rozkurczając mięśnie gładkie oskrzeli ułatwiając wentylację. Dzięki takiemu działaniu wykorzystywany jest w leczeniu chorób układu oddechowego, przede wszystkim przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy.¹



1S-(+)-10-kamforosulfonian tiotropium

Istotnym czynnikiem wpływającym na przyswajalność leku są parametry farmakokinetyczne warunkujące rozpuszczanie i wchłanianie leku przez organizm. Parametry te możemy modyfikować poprzez otrzymywanie leku pod postacią soli. Znanych jest kilka soli tiotropium,² ale tylko jedna z nich – bromek znalazła zastosowanie w lecznictwie. Sól ta podatna jest na przemiany fizyczno-chemiczne oraz polimorficzne, zachodzące podczas nieodpowiednich warunków

wytwarzania i przechowywania, dlatego też poszukuje się nowych soli tiotropium, chemicznie i fizycznie stabilnych, o dużej czystości, które można otrzymać z wysoką wydajnością. Wymagania te spełnia sól z kwasem 1S-(+)-10-kamforosulfonowym.³

Badania struktury kryształów monohydratu 1S-(+)-10-kamforosulfonianu tiotropium przeprowadzone zostały przy użyciu spektroskopii ¹³C i ¹H NMR w roztworze, spektroskopii ¹³C CP/MAS NMR i spektroskopii w podczerwieni. Badania te uzupełnione zostały obliczeniami *ab initio* na poziomie B3LYP 6-311+G**. Dla zoptymalizowanej cząsteczki obliczono stałe ekranowania i wyznaczono teoretyczne wartości przesunięć chemicznych dla poszczególnych sygnałów w widmach ¹³C NMR.

Przeprowadzone badania spektroskopowe, jak i planowane badania przy użyciu rentgenowskiej analizy strukturalnej są cennym źródłem informacji o strukturze wewnętrznej monohydratu 1S-(+)-10-kamforosulfonianu tiotropium. Być może badania te przyczynią się do faktu, iż sól ta będzie alternatywą dla powszechnie stosowanego bromku tiotropium w leczeniu chorób układu oddechowego.

¹ Sieger P, Werthmann U, US Pat. **2003**, 6,608,055 B2.

² Pop M, Sieger P, Cains P W, J.Pharm. Sci., 98, **2009**, 1820.

³ Modrzejewska H, Majka Z, Dziedzic M, PCT Int. Pat. Appns. **2010**, WO 2010/133457 A1.

Dokowanie do modelu receptora 5HT1A – Analiza porównawcza

Jakub Harwacki

Zakład Chemii Fizycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Receptor 5HT1A, należący do klasy GPCR, występuje w centralnym układzie nerwowym oraz wykorzystywany jest jako cel w projektowaniu leków o aktywności przeciwlękowej i przeciwdepresyjnej. Do tej pory nie udało się uzyskać struktury krystalograficznej receptora, jednak dostępne są jego liczne modele otrzymane przy wykorzystaniu modelowania homologicznego na bazie struktury przestrzennej rodopsyny oraz receptora beta 1 adrenergicznego.

W ramach pracy zostaną wybrane odpowiednie modele receptora 5HT1A oraz baza cząsteczek o udokumentowanej wiązalności i aktywności biologicznej względem receptora 5HT1A. Następnie przy pomocy pakietów dokujących (Discovery Studio by Accelrys, Sybyl X.1.2, Auto Dock, UCSF DOCK, serwer – Dockingserver) zostanie przeprowadzona seria dokowań do poszczególnych modeli receptora. Na podstawie uzyskanych wyników zostaną wybrane pakiet dokujący oraz model receptora, dla których uzyskane wyniki dokowania najlepiej korelują z eksperymentalnymi wynikami badania powinowactwa receptorowego. Pozwoli to na zoptymalizowanie wirtualnego screeningu związków wykazujących powinowactwo do receptora 5HT1A.

Stabilność oksydacyjna olejów spożywczych

Anna Machowska, Martyna Sęk, Monika Walczak

Zakład Chemii Fizycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oleje roślinne są bogatym źródłem nienasyconych kwasów tłuszczowych, karotenoidów oraz polifenoli. Są one wykorzystywane jako tłuszcze jadalne, a także jako składniki kosmetyków. W naszych badaniach skupiliśmy się szczególnie na rzadziej stosowanych olejach spożywczych, ponieważ zainteresowanie nimi ciągle rośnie, a ich właściwości nie są jeszcze dobrze poznane. Są to zarówno egzotyczne oleje roślinne (olej z awokado, olej sezamowy), jak i oleje stosowane tradycyjnie (olej lniany, olej konopny) w naszym regionie od setek lat.

Oleje te mogą być cennym źródłem nienasyconych kwasów tłuszczowych. Jednak wysoka zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych sprawia, że są podatne na utlenienie i powstanie szkodliwych nadtlenków. Ich stabilność oksydacyjna jest determinowana przez skład kwasów tłuszczowych oraz obecność przeciwutleniaczy takich jak karotenoidy i polifenole.

Obecność polifenoli i karotenoidów, oprócz zwiększenia odporności oleju na utlenianie, zwiększa jego wartości prozdrowotne. Związki te zmniejszają ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób nowotworowych i chorób degeneracyjnych wieku starczego.

W przeprowadzonych przez nas badaniach wykorzystaliśmy oleje zakupione od jednego z polskich producentów. Zbadaliśmy ich stabilność oksydacyjną techniką EPR z wykorzystaniem pułapki spinowej PBN, jodometrycznie oznaczyliśmy liczbę nadtlenkową oraz wyznaczyliśmy całkowitą zawartość polifenoli metodą Folina-Ciocalteu.

Nalewki owocowe i ziołowe jako bogate źródło prozdrowotnych polifenoli

Maksym Żegota

Zakład Chemii Fizycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Nalewki były kiedyś przygotowywane w prawie każdym polskim domu, a ich receptury były ściśle chronione i przekazywane z pokolenia na pokolenie. Piwnice i spiżarnie były pełne rozmaitych, domowej roboty trunków, stosowanych w celach zarówno „stołowych”, jak i leczniczych. Dziś wiadomo, że ich prozdrowotne właściwości są związane między innymi z zawartością rozpuszczalnych w alkoholu antyoksydantów, takich jak polifenole. Niewiele jest jednak danych dotyczących nalewek dostępnych komercyjnie – nie wiadomo zatem, czy można im przypisywać właściwości prozdrowotne zbliżone do właściwości tradycyjnych domowych nalewek.

W ramach swoich badań dokonałem porównania zawartości polifenoli (oznaczonej metodą Folina-Ciocalteu) oraz właściwości przeciwutleniających (test DPPH-EPR oraz test FRAP) nalewek owocowych (z aronii, czarerny i wiśni) oraz ziołowych.

Właściwości antyoksydacyjne badanych nalewek w różnym stopniu korelują z całkowitą ilością zawartych w nich polifenoli. Wyraźnie lepszą korelację z zawartością polifenoli uzyskałem dla testu DPPH niż dla testu FRAP.

Największą zawartość polifenoli i najlepsze własności antyoksydacyjne otrzymałem dla nalewek z aronii oraz nalewki z czarerny, natomiast najniższe wyniki uzyskałem dla jednej z nalewek ziołowych.

Postery

Synteza biodegradowalnych i bioresorbowalnych nośników leków przeciwnowotworowych

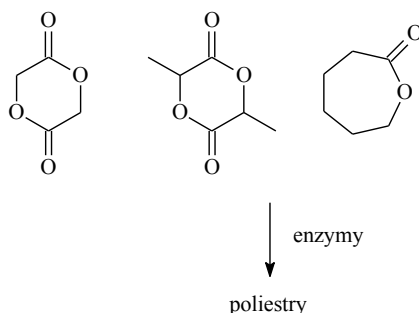
Katarzyna Cyran, Elżbieta Gniazdowska, Marcin Sobczak

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Choroby nowotworowe stanowią obecnie jeden z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny. Leczenie nowotworów jest procesem trudnym, długotrwałym i kosztownym.

Jednym ze sposobów zwiększenia skuteczności terapii nowotworów jest wprowadzanie cytostatyków do organizmu w postaci tzw. koniugatów (proleków) wielkocząsteczkowych. Prolek jako zmodyfikowana postać substancji leczniczej ulega w organizmie metabolizmowi do postaci aktywnej. Proleki wielkocząsteczkowe umożliwiają skierowanie substancji leczniczej do określonego miejsca w organizmie, a tym samym ograniczają jego działanie tylko do tego obszaru. Ponadto, zastosowanie tego typu nośników leków przeciwnowotworowych pozwala w znaczny sposób zmniejszyć problem toksyczności substancji leczniczych i związanej z nią skutkami ubocznymi samej terapii [1-5].

W niniejszym komunikacie przedstawiono wyniki badań dotyczących syntezy biodegradowalnych i bioresorbowalnych matryc poliestrowych stanowiących substrat do otrzymywania wielkocząsteczkowych koniugatów paklitakselu, 5-fluorouracylu i kamptotecyny. Poliestry alifatyczne zostały otrzymane w wyniku reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia ϵ -kapolaktonu, L-laktydu, *rac*-laktydu i glikolidu katalizowanej za pomocą enzymów z grupy Lipaz. Powstałe produkty scharakteryzowano metodami spektroskopowymi.



Literatura:

- [1] K. Hoste, K. De Winne, K. Schacht *International Journal of Pharmaceutics* **2004**, 277, 119.
- [2] J. Khandare, T. Minko *Progress Polymer Science* **2006**, 31, 359.
- [3] E.O. Aboagye, A. Saleem, V.J. Cunningham, S. Osman, P.M. Price *Cancer Research* **2001**, 61, 4937.
- [4] M. Nichifor, E.H. Schacht, L.W. Seymour *Journal of Controlled Release* **1997**, 48, 165.
- [5] J. Khandare, T. Minko *Progress Polymer Science* **2006**, 31, 359.

Synteza i badania właściwości fizykochemicznych hydroksyapatytu węglanowego domieszkowanego jonami srebra

Ewa Groszyk, Dagmara Kwiatkowska-Różycka, Joanna Kolmas, Wacław Kołodziejski

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Hydroksyapatyty syntetyczne od wielu lat znajdują szerokie zastosowanie w medycynie regeneracyjnej, implantologii oraz stomatologii ze względu na wysoką bioaktywność oraz biozgodność z tzw. apatytem biologicznym tkanek zmineralizowanych. W celu poprawy ich właściwości, np. zdolności osteointegracji czy wytrzymałości mechanicznej lub termicznej lub też nadaniu im dodatkowych cech, np. bakteriostatyczności, czy stymulacji procesu kościotworzenia, hydroksyapatyty domieszkuje się niewielkimi ilościami kationów metali (np. Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ag^{+}) oraz anionami (np. CO_3^{2-} , F^{-} , SiO_4^{4-} , BO_3^{3-}).

W naszej pracy przeprowadziłyśmy syntezy hydroksyapatytów domieszkowanych jonami węglanowymi oraz jonami srebra. Zdecydowałyśmy się na włączenie jonów srebrowych ze względu na ich potwierdzone silne właściwości bakteriostatyczne. Takie hydroksyapatyty mogą być niezmiernie wartościowym materiałem biomedycznym z własną „powłoką antybakteryjną”. Wprowadzenie do struktury hydroksyapatytu jonów węglanowych zwiększa podobieństwo syntetycznego hydroksyapatytu do apatyty biologicznego.

Celem naszej pracy jest także analiza właściwości fizykochemicznych otrzymanego materiału metodami dyfraktometrii proszkowej, spektroskopii w podczerwieni, mikroskopii elektronowej oraz spektroskopii NMR.

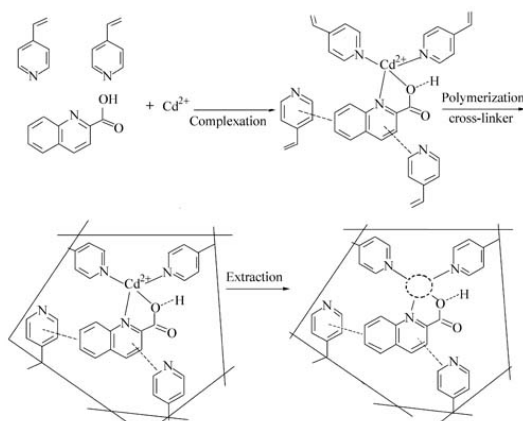
Synteza i badanie struktury polimerów z odwzorowanymi jonami kadmu

Marta Janczura, Piotr Goś

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dzięki zdolności do selektywnej i wielokrotnej adsorpcji określonych jonów polimery imprintowane MIP (*ang. Molecularly Imprinted Polimers*) znalazły szerokie zastosowanie w medycynie, farmacji oraz analityce. Sama idea procesu imprintowania jest stosunkowo prosta w porównaniu ze standardową procedurą otrzymywania polimerów porowatych. Istotną różnicą jest obecność w trakcie jej przebiegu w środowisku reakcji cząsteczek wzornika (np. jonów). Cząsteczki te (jony) w wyniku oddziaływania z odpowiednio dobranym monomerem funkcyjnym tworzą kompleksy, które następnie wbudowują się w sztywną matrycę tworzoną przez odczynnik sieciujący. Po zakończeniu procesu polimeryzacji z powierzchni tak otrzymanego produktu usuwa się cząsteczki wzornika (jony). Powstające w miejscach odwracalnego związania jonów odciski kształtu nadają całemu polimerowi specyficzne i selektywne właściwości adsorpcyjne względem jonu użytego do imprintowania.

W naszych badaniach skupiliśmy się na otrzymaniu polimeru imprintowanego jonami Cd^{2+} . Do syntezy jako odczynnik kompleksujący wybrana została 8-hydroksychinolina oraz 4-winylopirydyna natomiast monomerem sieciującym był dimetakrylan glikolu etylenowego (EDMA). [1]



[1] Taher Alizadeh, Chinese Journal of Polymer Science, 658, 6, (2011)

Synteza 2'- i 3'-metylobenzylowych pochodnych 3'-aminotropanu o potencjalnym atypowym działaniu antypsychotycznym

Barbara Marszał, Jacek Stefanowicz, Jadwiga Turło

Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Celem projektu jest synteza nieopisanych chinolinowych amidów pochodnych 2'- i 3'-metylobenzyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3 β -yloaminy oraz zbadanie *in vitro* powinowactwa tych struktur do receptorów D₂, 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}. Leki antypsychotyczne najnowszej generacji wykazują duży stopień wiązalności z wymienionymi wyżej receptorami, dlatego szukane są związki o podobnym powinowactwie. W wyniku wcześniejszych badań wytypowano strukturę wiodącą, którą jest N-(8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]-okto-3 β -ylo)-2-naftamid (**Nb₂**). Posiada on bardzo dobrą wiązalność z w/w receptorami. Zaplanowane w projekcie związki różnią się od struktury wiodącej obecnością w cząsteczce dodatkowego, zasadowego atomu azotu w układzie naftalenowym oraz podstawnikami w układzie benzylovym. Otrzymane związki zostaną poddane badaniom wiązalności z wcześniej wymienionymi receptorami, co pozwoli na określenie zależności między budową chemiczną a powinowactwem. Dzięki temu możliwe będzie przeprowadzenie analizy SAR i odkrycie najlepszych struktur w tej klasie związków. Obecnie otrzymanych jest 6 pochodnych, co stanowi połowę z zaplanowanych w mojej pracy.

Określenie wpływu suplementacji preparatem Selol 5% na aktywność enzymów antyoksydacyjnych we krwi i osoczu zdrowych myszy

Monika Smoter, Teresa Kucharska, Małgorzata Bogucka, Piotr Wroczyński

Zakład Bioanalizy i Analizy Leków
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Selen (Se) jest mikroelementem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych, bierze on udział w wielu procesach fizjologicznych [1]. Biologiczna rola Se związana jest z jego występowaniem w strukturach selenoprotein oraz w centrach aktywnych wielu enzymów o charakterze antyoksydacyjnym m.in. peroksydazy glutationowej selenozależnej [2]. Ostatnie doniesienia wskazują na udział Se w chemoprewencji, a jego niedostateczna ilość w diecie może mieć związek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych [3].

Selol 5% jest nowym organicznym preparatem Se (+4) syntetyzowanym w Zakładzie Bioanalizy i Analizy Leków (Patent, Pol.PL 176530 (Cl.A61k31/095). Selol charakteryzuje się mniejszą toksycznością w stosunku do obecnego na rynku seleninu sodu (+4) oraz nie ma działania mutagennego [4]. Ponadto Selol wykazuje silne działanie cytostatyczne na nowotworowe linie komórkowe, przy braku niekorzystnych działań na komórki prawidłowe [5]. Selol 5% jest preparatem o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym. Obecnie prowadzone są badania zmierzającego do ustalenia jego mechanizmu działania, zarówno na zdrowe jak i zmienione nowotworowo organizmy.

Celem podjętych badań było określenie wpływu miesięcznej suplementacji preparatem Selol 5%, w dawce 17 mg Se/kg masy ciała, na aktywność enzymów antyoksydacyjnych: selenozależnej peroksydazy glutationowej (Se-GSHPx) i S-transferazy glutationowej (GST) we krwi i osoczu zdrowych myszy. Aktywność powyższych enzymów zbadana została wykorzystując metody spektrofotometryczne. Wykazano istotny statystycznie wzrost ($p < 0,05$) aktywności Se-GSHPx i GST w osoczu i erytrocytach myszy, w stosunku do kontroli, po suplementacji preparatem Selol 5%.

[1] Rayman MP.: "Selenium and human health", Lancet 379(9822), 1256-68, (2012).

[2] Almondes KG, Leal GV, Cozzolino SM, Philippi ST, Rondó PH.: "The role of selenoproteins in cancer", Rev Assoc Med Bras, 56(4), 484-8, (2010).

[3] Brinkman M, Buntinx F, Muls E, Zeegers MP.: "Use of selenium in chemoprevention of bladder cancer." Lancet Oncol., 7(9), 766-74, (2006).

[4] Jastrzebski Z, Czyżewska-Szafran H, Fijatek Z, Suchocki P, Fitak: „Toxicity studies of a new selenium compound, Selol, in rats" Drugs Exp. Clin. Res., 21 (6), 217-220, (1995).

[5] Suchocki P, Misiewicz I, Skupinska K, Waclawek K, Fijalek Z, Kasprzycka-Guttman: „The activity of Selol in multidrug-resistant and sensitive human leukemia cells" Oncol. Rep., 18, 893-899, (2007).

Analiza metodą WD XRF polimerów z odwzorowanymi jonami kadmu

Ewelina Więckowska, Marzena Kuras

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Polimer imprintowany molekularnie przygotowuje się poprzez zmieszanie cząsteczki imprintującej z monomerem funkcyjnym, monomerem sieciującym i inicjatorem wolnych rodników w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika. Dodatkowo, by zainicjować polimeryzację, mieszaninę pre-polimeryzacyjną naświetla się promieniowaniem UV lub poddaje działaniu temperatury. Podczas polimeryzacji kompleks stworzony pomiędzy cząsteczką imprintowaną a monomerem funkcyjnym jest stabilizowany przez monomery wiążące. Po polimeryzacji cząsteczki imprintowane są ekstrahowane a powstały polimer posiada trwałą "pamięć" pozwalającą selektywnie ponownie wiązać wdrukowane cząsteczki. Molekularnie imprintowane polimery odznaczają się dobrą stabilnością chemiczną i termiczną i mogą być stosowane w obecności "agresywnych" mediów. MIP są stosowane w wielu obszarach biologii i chemii zwłaszcza przy konstrukcji czujników, przeciwciał syntetycznych, adsorbentów do SPE i chromatograficznych faz stacjonarnych [1]. Oprócz molekularnie imprintowanych polimerów wyróżniamy też polimery z odwzorowanymi jonami metalu, które poddałyśmy badaniom.

W celu zagęszczenia śladowych ilości jonów kadmu i możliwości ich oznaczania techniką WD XRF postanowiono zsyntetyzować polimer z odwzorowanymi jonami kadmu i sprawdzić, czy adsorpcja tych jonów na polimerze jest na tyle duża, by można było uzyskać sygnał kadmu techniką WD XRF.

Wyniki badań WD XRF wskazują, że kadm został wbudowany w strukturę obu polimerów. Obiecujący jest fakt, że sygnał kadmu można rejestrować techniką WD XRF. To pozwala sądzić, że zastosowanie polimerów z odwzorowanymi jonami kadmu da możliwość selektywnego oznaczania śladowych ilości kadmu techniką WD XRF.

[1] Chinese Journal of Polymer Science Vol.29, No. 6, (2011), 658-669

Izolacja i identyfikacja związków fenolowych zawartych w ekstraktach z *Desmodium adscendens*

Katarzyna Wilczek, Aleksandra Dudziec, Monika Zielińska-Pisklak

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Desmodium adscendens jest byliną powszechnie występującą w tropikalnych strefach Afryki, Ameryki Południowej, Australii i Oceanii. Preparaty z *Desmodium adscendens* od stuleci stosowane są w medycynie tradycyjnej przez społeczności zamieszkujące miejsca, w których rośnie [1]. Napary z tej rośliny wykazują działanie: przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwmalaryczne [2] i przeciwastmatyczne [3]. Pomimo udokumentowanego szerokiego spektrum działania leczniczego wyciągów z tej rośliny, w piśmiennictwie naukowym brak jest informacji na temat związków aktywnych odpowiedzialnych za jej działanie farmakologiczne.

Celem przedstawionej pracy było wyizolowanie i identyfikacja związków fenolowych obecnych w materiale roślinnym. W toku badań wyizolowano z materiału roślinnego pochodzącego z Ghany cztery flawonoidy i dwa kwasy fenolowe (F₁, F₂, F₃, F₄, oraz K₁ i K₂). Badania metodą spektrometrii mas i magnetycznego rezonansu jądrowego pozwoliły zidentyfikować wspomniane flawonoidy: jako 2''-O-ksylozyd witeksyny (F₁), 2''-O-ksylozyd izowiteksyny (F₂), izowiteksynę (F₃) oraz witeksynę (F₄) natomiast kwasy fenolowe jako: p-kumarowy (K₁) i rozmarynowy (K₂)

Literatura:

- [1] L. Taylor, *The Healing Power of Rainforest Herbs*, ed. S.O. Publishers. **2005**.
- [2] H. Mènan, J.T. Banzouzi, A. Hocquette, Y. Pèlissier, T. Blache, M. Konè, M. Malliè, L.A. Assi, A. Valentin, *Journal of Ethnopharmacology*, **2006**, 105, 131.
- [3] M.A. Gyamfi, M. Yonamine, Y. Aniya, *General Pharmacology*, **1999**, 32, 661.

Badanie – metodą HPLC – profilu uwalniania paklitakselu z poliuretanowych tworzyw porowatych zastosowanych jako nośniki

Małgorzata Wołczyńska, Zdzisława Stefanowicz

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Jednym z zastosowań poliuretanowych (PUR) tworzyw sztucznych jest wykorzystywanie ich w medycynie jako materiałów implantacyjnych, m. in. w celu naprawy ubytków tkanki kostnej. Tworzywa PUR mogą też być wykorzystywane jako nośniki leków. Szczególne zainteresowanie jako materiały implantacyjne budzą sztuczne tworzywa porowate (PTS), zwłaszcza pianki (PTPUR). W Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM zostały zsyntezowane przez dr hab. Marcina Sobczaka i wsp. poliuretanowe tworzywa piankowe z dodatkiem hydroksyapatytu wapnia – naturalnie występującego w kościach minerału i paklitakselu – leku o działaniu przeciwnowotworowym. Hydroksyapatyt wapnia w wytworzonych biomateriałach pełnić ma rolę kościotwórczą. Paklitaksel natomiast jest cytostatykiem stosowanym do leczenia wielu rodzajów nowotworów, także ich przerzutów do kości. W niektórych przypadkach nie ma potrzeby wprowadzania cytostatyku do całego organizmu pacjenta. Dąży się do zmniejszenia ogólnoustrojowej toksyczności leku przez uwalnianie go w miejscu objętym chorobą. Takie zadanie mogłyby spełniać w kości porowate implanty z paklitakselem, wprowadzone w miejsce usuniętej, chorobowo zmienionej tkanki. Aby proces leczenia przebiegał prawidłowo, istotna jest szybkość uwalniania leku z implantu.

Celem pracy jest zbadanie – metodą HPLC – tzw. profilu uwalniania paklitakselu z zsyntezowanych poliuretanowych tworzyw porowatych z hydroksyapatytem wapnia, stanowiących potencjalnie rusztowanie dla odbudowującej się tkanki kostnej i będących jednocześnie nośnikami paklitakselu.

Piśmiennictwo:

1. A. K. Singla, A. Garg, D. Aggarwal: Paclitaxel and its formulations, Int. J. Pharm. 2002, 235, 179-192.
2. K. M. Werengowska, M. Wiśniewski, A. P. Terzyk, N. Gurtowska, T.A. Drewna: Chemiczne aspekty celowanej terapii przeciwnowotworowej I. Kowalencyjne połączenia ligand-nośnik, Wiadomości Chemiczne 2011, 65, 9-10.
3. J.K. Jackson, X. Zhang, S. Llewellyn, W.L. Hunter, H.M. Burt: The characterization of novel polymeric paste formulations for intratumoral delivery, Int. J. Pharm. 2004, 270 (1-2), 185-98.
4. M. Sobczak, E. Olędzka, W. L. Kołodziejcki, R. Kuźmicz: Pharmaceutical application of polymers, Polimery 2007, 52, 411-420.

Synteza nowych pochodnych indolu o potencjalnym powinowactwie do receptora 5-HT i SERT

Rafał Wyrębiak

Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Celem pracy jest zaprojektowanie i otrzymanie drogą syntezy organicznej nowych pochodnych indolu o potencjalnym powinowactwie agonistycznym do receptora 5-HT_{1A}, antagonistycznym do 5-HT₃ oraz inhibicji wychwytu zwrotnego serotoniny.

Otrzymywanie nowych związków chemicznych o powyższym profilu farmakologicznym jest najnowszym trendem w poszukiwaniu nowych leków przeciwdepresyjnych. Zaprojektowanie struktur odbyło się na drodze szczegółowego przeglądu literaturowego. Jako strukturę wiodącą wybrano 2-(piperazyn-1-ylo)indol.

Związki chemiczne zostaną otrzymane w wyniku wieloetapowej syntezy organicznej. Struktura chemiczna zostanie potwierdzona metodami spektralnymi (¹H i ¹³C NMR, IR, MS), a stopień czystości metodą chromatografii cieczowej (HPLC).

Projekt zakłada otrzymanie serii przynajmniej 15 nowych związków, które zostaną przekazane na badania receptorowe do Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie w ramach współpracy naukowej.