

Ekspertyza

**POTENCJAŁ ŚRODOWISKA W ZAKRESIE
UZYSKIWANIA FARMACEUTYKÓW I
AGROCHEMIKALIÓW ZE ŹRÓDEŁ
NATURALNYCH**

Autorzy:

**Aleksander A. Kubis, Arkadiusz Kozubek, Eliza Lamer-Zarawska,
Marek Langner, Antoni Polanowski i Aleksander F. Sikorski**

Wrocław, styczeń 2007

SPIS TREŚCI

1. Streszczenie	3
2. Wprowadzenie teoretyczne	4
3. Uzasadnienie merytoryczne opracowania (tematów badawczych).....	10
4. Podmioty współpracujące	19
5. Wyszczególnienie i opis tematów i zadań gotowych do wdrożenia ze wskazaniem ewentualnego miejsca wdrożenia	22
6. Wyszczególnienie problemów, ważnych społecznie, do wspólnego rozwiązania przez pracowników nauki z podmiotami gospodarczymi (bądź uzasadnienie projektu budowy odpowiedniego zaplecza R&D) łącznie z założeniami projektów badawczych.....	23
7. Możliwości kształcenia w zakresie opracowywanej tematyki badawczo--rozwojowej	24
8. Wnioski.....	25
9. Lista zbiorcza projektów proponowanych do finansowania.....	26

1. Streszczenie

Obecnie wiele światowych firm farmaceutycznych powraca do poszukiwań substancji leczniczych zawartych w roślinach, mikroorganizmach (także glebowych) oraz mniej standardowych źródłach takich jak np. organizmy morskie. Co więcej, obecnym trendem w pracach nad nowymi lekami przy pomocy technologii chemicznych bibliotek kombinatoryjnych jest naśladowanie natury, którego istotą jest wykorzystanie szkieletu substancji, który jest naturalny lub bliski naturalnemu, a który następnie jest systematycznie modyfikowany w laboratoriach badawczych. Dolnośląskie środowisko naukowe stanowi znaczący potencjał w dziedzinie opracowywania i wdrażania nowych leków opartych na źródłach i surowcach naturalnych. Należą do nich nie tylko substancje czynne pochodzące, najczęściej z roślin, ale także polimery hydrofilowe oraz lipidy stanowiące poważną bazę do konstrukcji nowych postaci znanych leków opartych na nowoczesnych, inteligentnych nośnikach, które poprawiają lub nawet czynią akceptowalnymi właściwości terapeutyków.

Wykorzystanie tych możliwości środowiska naukowego oraz możliwości kształcenia kadry do realizacji przedstawionych poniżej zadań powinno przyczynić się do wzrostu konkurencyjności przemysłu w regionie i rozwoju gospodarki opartej na wiedzy, zatem wykorzystującej zaawansowane technologie oraz wysoko kwalifikowaną kadre.

2. Wprowadzenie teoretyczne

Dolnośląskie środowisko naukowe stanowi znaczący potencjał w dziedzinie opracowywania i wdrażania nowych leków opartych na źródłach i surowcach naturalnych. Należą do nich nie tylko substancje czynne pochodzące, najczęściej z roślin, ale także polimery hydrofilowe oraz lipidy stanowiące poważną bazę do konstrukcji nowych postaci znanych leków opartych na nowoczesnych, inteligentnych nośnikach, które poprawiają lub nawet czynią akceptowalnymi właściwości terapeutyków.

Poszukiwania nowych leków oraz ich nowych postaci są przedmiotem intensywnych badań farmaceutów, lekarzy, biochemików oraz biofizyków na całym Świecie. Wiele substancji leczniczych oraz ich potencjalnych nośników jest wynikiem przemyślanego odkrywania i opracowywania leków i ich postaci, które od połowy lat osiemdziesiątych wynika z rozwoju technologii stosowanych w ich odkrywaniu, opracowywaniu i wdrażaniu. Do najważniejszych, rozwijanych w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku i na początku XXI należą technologie: syntetycznych „bibliotek chemicznych”, chemii kombinatoryjnej oraz wysoko i ultra-wysoko wydajnego testowania (high-throughput and ultra-high-throughput screening).

Obecnie jednak z wielu względów, do których należą kurczące się możliwości wprowadzania nowych produktów i konieczności poprawiania organizacji badań rozwojowych oraz poprawy produktywności (wydajności, efektów ekonomicznych) wiele firm powraca do poszukiwań substancji leczniczych zawartych w roślinach, mikroorganizmach (także glebowych) oraz mniej standardowych źródłach takich jak np. organizmy morskie. Co więcej, obecnym trendem w pracach nad nowymi lekami przy pomocy technologii chemicznych bibliotek kombinatoryjnych jest naśladowanie natury, tzn. zamiast syntetyzować milion lub dwa miliony związków, badacze konstruują zogniskowane biblioteki. Istotą ich jest szkielet substancji, który jest naturalny lub bliski naturalnemu, który następnie jest systematycznie modyfikowany w laboratoriach badawczych [McGee, P. *Drug Discovery & Development*, 9 (5) 18-22, 2006]. Przykładem jest taksol, alkaloid cisa występującego w rejonie Pacyfiku (skuteczny czynnik przeciwnowotworowy), który doczekał się wielu modyfikacji chemicznych. Dzisiejszą wartość sprzedaży jego semisyntetycznej pochodnej, paklitakselu ocenia się na 1,6 miliarda dolarów. Substancje wyizolowane z organizmów morskich oraz bakterii glebowych działają podobnie do taksolu. Naturalne antybiotyki, np. tetracyklina znana od lat czterdziestych, są tradycyjnym obiektem modyfikacji chemicznych. Obecnie wprowadzane są do produkcji tetracykliny coraz to nowych generacji.

Jakkolwiek związki występujące w naturze są w zasadzie „gotowe”, to jednak wiele zadań staje przed badaczami i pracownikami jednostek badawczo-rozwojowych zanim dochodzi do wykorzystania tych substancji na skalę komercyjną. Do najważniejszych z nich należą: 1. ocena, czy dana substancja występuje w wystarczających ilościach aby rozpocząć badania i produkcję na skalę przemysłową. Jeśli źródło związku nie zapewnia takich ilości, lub synteza związku na skalę przemysłową nie jest opłacalna może to oznaczać zakończenie programu badawczego, 2. kolejnym zadaniem jest optymalizacja, ponieważ rzadko zdarza się, aby wyizolowany związek był jakości gotowego leku, z reguły wymaga on „obróbki” chemicznej, co oczywiście nie jest proste, 3. wreszcie, testowanie i analiza efektów biologicznych substancji naturalnych różni się znacznie od ustabilizowanych procedur testowania substancji syntetycznych.

Niniejsze opracowanie stanowi krótki przegląd niektórych możliwości dolnośląskiego środowiska naukowego w dziedzinie poszukiwania nowych substancji leczniczych, w tym suplementów diety, możliwości ich modyfikacji i uzyskiwania na skalę

przemysłową, jak również wykorzystania polimerów i lipidów modyfikowanych i niemodyfikowanych jako nośników substancji leczniczych w udoskonalonych postaciach leków nowej generacji. Niektóre z preparatów są przedmiotem badań czasami nawet kilku zespołów badawczych i stwarzają możliwości przygotowania a następnie wprowadzenia gotowych leków do produkcji. W takich przypadkach niezbędne są badania mające na celu przygotowanie produkcji leków. Inne znajdują się w fazie rozwojowej i w zasadzie wymagają pełnej gamy badań. Podobna sytuacja dotyczy nowych nośników leków. Niektóre z nich mają za sobą badania laboratoryjne i tylko oczekują na zainteresowanie producenta i rozpoczęcie badań poprzedzających wprowadzenie preparatu na rynek.

Środowisko naukowe Wrocławia wykazuje znaczne zainteresowanie poszukiwaniem substancji naturalnych, jako potencjalnych źródeł nowych leków oraz preparatów biologicznie aktywnych, w tym środków ochrony roślin uprawnych, roślinnych suplementów żywnościowych stosowanych w celach profilaktycznych czy kosmetyków naturalnych. Na szczególną uwagę zasługują prace z Wydziału Farmaceutycznego, Katedry Biologii i Botaniki Farmaceutycznej z Ogrodem Roślin Leczniczych nad wprowadzeniem do upraw przemysłowych na teren Polski roślin leczniczych pochodzących z innej strefy klimatycznej, a w szczególności roślin chińskich, stanowiących główne składniki leków Tradycyjnej Medycyny Chińskiej należących m. in. do następujących gatunków: *Scutellaria baicalensis*, *Salvia miltiorrhiza*, *Bupleurum chinense*, *Belamcanda chinensis*, *Lycium chinense*, *Astragalus membranaceus*, *Codonopsis pilosula*, *Rehmania glutinosa*. Najbardziej zaawansowane badania naukowe ośrodka wrocławskiego (głównie naukowców z Akademii Medycznej i Instytutu Immunologii) są związane z chińską rośliną leczniczą (aklimatyzowaną w Polsce) – tarczycą bajkalską (*Scutellaria baicalensis*). Rozdrobniony korzeń tej rośliny (2-3 letniej) – *Scutellariae baicalensis radix* (nazwy: chin. Huang Qin, japon. Ogon lub Ougon; ang – Skullcap root, Golden Root Chinese, Black Skullcap Root). Tarczycza bajkalska (*Scutellaria baicalensis*, *Georgi*) jest surowcem leczniczym (farmakopealnym w Chinach i Japonii). *S. baicalensis* jest wieloletnią rośliną zielną z rodziny jasnotowatych (*Lamiaceae*=*Labiatae*) występującą w stanie naturalnym we wschodniej Syberii, na Zabajkalu, w Mongolii, Chinach i Japonii. Obecnie tarczycę bajkalską wprowadzono do uprawy przemysłowej w Polsce a także zamieszczono monografię tej rośliny w „Lekach Współczesnej Terapii” (J. K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska, wyd. XVII, Warszawa, 2005). W świecie roślin jest to najbogatszy surowiec flawonoidowy. W korzeniu tej rośliny zawarte są liczne (w ilości 15 do ponad 25%) wysoko aktywne biologicznie flawonoidy (opisano ponad 30 struktur tych związków obecnych w tym surowcu), wśród których dominują lipofilne flawony: bajkalina (7-0-β-D-glukoronid bajkaleiny) występująca w największej ilości (przeciętnie 12-17%), jej aglikon – bajkaleina (5,6,7-trihydro-ksyflawon) oraz wogonozyd (7-0-β-D-glukoronid wogoniny) i jego aglikon wogonina (5,7-dihydroksy-8-metoksyflawon). Surowiec ten dzięki właściwościom swoich składników wywiera wielokierunkowe działanie farmakologiczne, spośród których na szczególną uwagę zasługuje: działanie antyoksydacyjne i przeciwwolnorodnikowe, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwmiażdżycowe i przeciwzakrzepowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe (wirusy grypy, zapalenia płuc, zapalenia wątroby typu B, wirusy Epstein-Barra, Burkitta i in.) i przeciwretrowirusowe (wirusy HIV, wirusy zapalenia wątroby typu C), proapoptyczne i przeciwnowotworowe (białaczki, nowotwory prostaty), przeciwalergiczne, uspokajające i anksjolityczne (przeciwłękowe) a także żółciopędne i hepatoprotekcyjne (zwłaszcza wobec mutagenów

środowiskowych – węglowodorów aromatycznych, rozpuszczalników organicznych, aflatoksyn i in.).

Wyciągi z korzenia tarczycy bajkalskiej, a także wyizolowane flawony: bajkalina, bajkaleina i wogonina korzystnie działają w wielu stanach chorobowych, szczególnie w chronicznych stanach zapalnych, jak: w zapaleniu wątroby (m.in. w wirusowym zapaleniu wątroby typu B i C, w zwłóknieniu, marskości, chorobie alkoholowej wątroby i trzustki i in.), jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), skóry (atopowe zapalenie skóry, łuszczyca), błony śluzowej jamy ustnej (np. w periodontopatiach), także w infekcjach bakteryjnych (w tym w sepsach), wywołanych różnym typem bakterii chorobotwórczych, również - *Staphylococcus aureus*, szczepami opornymi na antybiotyki β -laktamowe. Korzystnie również wpływają na przebieg zapalenia stawów i na zmiany zwyrodnieniowe narządu ruchu. Efekt przeciwzapalny wyciągów z tarczycy bajkalskiej często porównywany jest z aktywnością przeciwzapalną fenylobutazonu, indometacyny czy celekoksibu – znanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Oprócz wymienionych wyżej efektów farmakologicznych, wyciągi z korzenia tarczycy bajkalskiej lub wyizolowane z niego flawonoidy wykazują bardzo interesujące działanie na ośrodkowy układ nerwowy, w szczególności hamujące rozwój chorób degeneracyjnych mózgu (choroba Alzheimera) i potraumatycznych stanów uszkodzenia mózgu. Ten kierunek badawczy, związany przede wszystkim ze szczegółowym rozpoznaniem mechanizmów działania farmakologicznego flawonoidów tarczycy bajkalskiej na ośrodkowy układ nerwowy jest obecnie bardzo rozwijany w Chinach i Japonii oraz w Stanach Zjednoczonych. I tu również naukowcy wrocławscy uzyskali znaczące wyniki badawcze, związane m.in. z faktem uwzględnienia w badaniach innych, poza flawonoidami, frakcji aktywnych surowca, a mianowicie frakcji - polisacharydów, nieopisanych dotąd wśród czynnych składników korzenia tarczycy bajkalskiej. Badany jest także wpływ immunotropowy frakcji polisacharydowej oraz flawonoidowej *Radix Scutellariae* w kierunku immunostymulacji odporności wrodzonej (innate immunity), jako możliwego mechanizmu szerokiego działania przeciwwirusowego wyciągów z surowca.

Wśród innych prac badawczych ośrodków naukowych Wrocławia na szczególną uwagę zasługują prace związane z poszukiwaniem w roślinach substancji polisacharydowych – analogów heparyn, pochodzenia zwierzęcego, używanych szeroko we współczesnej kardiologii (w chorobie zakrzepowo-zatorowej naczyń). Związki o właściwościach podobnych do heparyny wykryto u wielu roślin. Szczególnie bogatą w polimery o charakterze antykoagulantów okazało się powszechnie występujące w naszym Kraju przymiotno kanadyjskie, *Conyza canadensis*(= *Erigeron canadense*).

Dużą tradycją badawczą w środowisku wrocławskim są badania nad białkowymi inhibitorami enzymów proteolitycznych. Należą one do grupy biopreparatów, które znalazły zastosowanie w leczeniu niektórych chorób (np. inhibitor trypsyny typu Kunitza, znany jako Trasyloł^R). Schorzeniem, w którym bardzo istotną rolę odgrywa proteoliza są choroby przyzębia. Głównym patogenem jest najczęściej, bakteria, czarnopigmentowana beztlenowa pałeczka *Porphyromonas gingivalis*. Jej właściwości, dzięki którym wykazuje patogenność obejmują: wytwarzanie enzymów hydrolitycznych, czynników toksycznych oraz zdolność adhezji do powierzchni zębów i innych bakterii. Wśród tych czynników, szczególne znaczenie przypisuje się proteinazom. Mogą one pełnić liczne funkcje w patogenezie, wśród których decydujące jest umożliwienie inwazji bakterii do tkanek gospodarza, eliminacja jego mechanizmów obronnych oraz zapewnienie składników pokarmowych komórkom bakteryjnym w czasie wzrostu. Najliczniejszą i najlepiej poznaną grupą enzymów syntetyzowanych przez wirulentne

szczypty *Porphyromonas gingivalis* są proteiny cysteinowe, które do swej aktywności wymagają obecności czynników redukujących, np. cysteiny, 2-merkaptoetanolu lub ditiotreitolu należą zatem do grupy proteinaz tiolowych zwanych gingipainami. Stanowią one około 85 % całkowitej aktywności proteolitycznej komórki *P. gingivalis* i obejmują dwa różniące się specyficznością enzymy mianowicie gingipainę-Arg i gingipainę-Lys. Enzymy, te, jak się uważa, odpowiadają za degradację immunoglobulin G i A, degradację czynników komplementu, wzmożenie przepuszczalności naczyń. Oba enzymy są niezwykle istotne dla komórki bakteryjnej ponieważ eliminując bariery obronne gospodarza, w tym osoczowe inhibitory enzymów proteolitycznych, umożliwiają jej kolonizację kieszonki przyzębnej. Badania wpływu cystatyn na rozwój mikroorganizmów wykazały, że zastosowanie owocystatyny, cystatyny C lub cystatyny S hamowało wzrost *P. gingivalis* lecz nie zaobserwowano inhibicji wzrostu bakterii Gram-ujemnych takich jak *E. Coli*, *P. aeruginose* ani drożdży *Candida albicans*. Cystatyny są jedną z głównych rodzin inhibitorów proteaz tiolowych a jej najlepiej poznanym przedstawicielem jest owocystatyna pochodząca z białka jaja kurzego. Oczyszczona owocystatyna może stać się bazą preparatów leczniczych naturalnego pochodzenia.

Problem roli naturalnych składników w dietetyce człowieka powraca od kilkunastu lat. Szczególnie ostatnio, badania naukowców dobitnie dowodzą, że związki zwane alkilorezorcynolami a będące długołańcuchowymi pochodnymi orcynolu (1,3-dihydroksybenzenu posiadające łańcuchy od C15 do C27) i występujące szczególnie w pełnoziarnistych produktach zbożowych mogą istotnie obniżyć ryzyko zapadania na nowotwory, w tym szczególnie nowotwory układu pokarmowego. Naukowcy wykazali, iż związki te, mimo swojej wysokiej hydrofobowości ulegają wchłanianiu z przewodu pokarmowego do krwi a następnie wraz z nią są dostarczane do innych organów, w których wykazują swoje działanie i ulegają finalnie metabolizmowi. Wykazano również, iż związki te hamują syntezę triglicerydów w adipocytach, czyli mogą również działać jako jeden ze składników diety zapobiegającej otyłości (jeden z głównych problemów rozwiniętego społeczeństwa). Ostatnie doniesienia wykazują również, że związki te, będąc nietoksycznymi składnikami diety ludzkiej mają zdolność do indukowania procesu apoptozy w komórkach nowotworów wątroby.

Jak już wyżej wspomniano, bardzo istotną grupą zadań są prace nad nowymi postaciami leków. Do substancji wykorzystywanych w konstrukcji nowych postaci leków należą polimery hydrofilowe oraz agregaty lipidowe, np. liposomy oraz micelle.

Polimery hydrofilowe pochodzenia naturalnego jak chitozan, kwas alginowy itp. lub półsyntetyczne jak karboksymetyloceluloza, metylceluloza i inne pochodne celulozy znajdują coraz szersze zastosowanie jako substancje pomocnicze w technologii postaci leku. Właściwości tych polimerów pozwalają na formułacje postaci leku o nowych właściwościach przystosowanych do aplikowania ich na określonej drodze podania, jak np. droga doustna, parenteralna, zewnętrzna, dopochwowa itp. W zależności od drogi podania leku substancję leczniczą należy stosować w odpowiedniej postaci jak np. tabletki czy drażetki, iniekcja, maść, plaster transdermalny, globulki dopochwowe itp. Postać leku o odpowiednim składzie umożliwia sterowanie stężeniem substancji leczniczej w krwi co pozwala na uzyskanie przedłużonego działania farmakologicznego. Efekt ten uzyskuje się za pomocą postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej co zapewnia utrzymywanie stałego stężenia leku w organizmie na poziomie terapeutycznym. W ten sposób unika się także licznych działań niepożądanych leku.

Wyżej wymienione korzystne właściwości postaci leku można uzyskać przez zastosowanie polimerów pochodzenia naturalnego i ich pochodnych półsyntetycznych o właściwościach niejonowych jak również właściwościach jonowych o charakterze kationowym jak i anionowym.

Szersze możliwości zastosowania polimerów uzyskano w wyniku badań, w których zastosowano ich solwatację za pomocą alkoholi wielowodorotlenowych. Solwatowane polimery niejonowe uzyskują nowe korzystne właściwości fizykochemiczne. Tak modyfikowane polimery łatwo wiążą wodę ulegając przyspieszonej hydratacji z wytworzeniem hydrożeli. Poprzez dalsze zabiegi technologiczne hydrożele przyjmują postać kserożeli. Przyspieszona hydratacja solwatowanych polimerów daje duże możliwości projektowania postaci leku o nowych korzystnych właściwościach w postaci hydrożelu lub kserożelu. Daje to nowe możliwości ich zastosowania jako nośników substancji leczniczych.

Polimery jonowe poprzez wolne grupy karboksylowe lub aminowe wiążą substancje lecznicze o przeciwnych ładunkach w postaci kompleksów. Tak związana substancja lecznicza pozostając w stanie równowagi stężeń z kompleksem umożliwia sterowanie szybkością jej uwalniania. Daje to nowe możliwości zastosowań w postaciach leku o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej i jej przedłużonym działaniu na organizm ludzki.

Potrzeba farmakologicznego stosowania wysoce toksycznych substancji aktywnych (leki przeciwnowotworowe czy przeciwgrzybicze) związane jest często z występowaniem skutków ubocznych, które w znacznym stopniu ograniczają skuteczność chemoterapii. Sytuację tę można zmienić poprzez modyfikację farmakokinetyki preparatu. Parametry farmakokinetyczne substancji aktywnej można modyfikować poprzez zastosowanie preparatów złożonych, które pozwalają osiągnąć pożądaną specyficzność a zarazem zmniejszone efekty uboczne. Preparaty takie są często agregatami makromolekularnymi uformowanymi z reguły z substancji naturalnych lub syntetycznych przypominających naturalne. Z racji swojego przeznaczenia preparaty te znane są pod nazwą kierowanych nośników leków. Historycznie, liposomy są najwcześniej zastosowanym kierowanym nośnikiem leku. Pierwsze preparaty oparte na liposomach wprowadzone zostały na rynek już w połowie lat dziewięćdziesiątych. Od tego czasu prowadzone są liczne badania nad ich nowymi zastosowaniami, np. w okulistyce, dermatologii czy onkologii.

Liposomy mogą być stosowane jako nośniki substancji immunomodulujących oraz adjuwanty szczepionek, jako nośniki substancji kontrastujących a przede wszystkim jako nośniki kwasów nukleinowych stosowane w terapiach genowych (polinukleotydy antysensowe, RNAi, DNA). Ze względu na brak aprobaty dla stosowania wektorów pochodzenia wirusowego jako nośników leków genetycznych tzw. lipopleksy zbudowane z lipidów kationowych oraz liposomy stanowią możliwą bezpieczną alternatywę tych nośników. Ogólnie rzecz biorąc, lipidy kationowe ułatwiają przeniesienie DNA lub RNA do komórek chroniąc je przed atakiem enzymów nukleolitycznych. Różne modyfikacje pierwotnych lipopleksów, np. zamykanie ich w liposomach zbudowanych z lipidów anionowych, również w liposomach modyfikowanych glikolem polietylenowym poprawiają znacznie ich właściwości (stabilność, brak toksyczności) jako nośników leków genetycznych.

Badania nad liposomowymi nośnikami leków swoją specyfiką odbiegają od klasycznego procesu badawczego nad lekami niskocząsteczkowymi. Liposomy służą wyłącznie do zmiany farmakokinetyki substancji aktywnej, co oznacza, że wszystkie pozostałe składniki są neutralne, a powstała struktura agregatu powinna posiadać właściwości zapewniające pożądaną dystrybucję, trwałość w organizmie oraz zdolność

Wprowadzenie teoretyczne

pokonywania barier tkankowych i błonowych. Złożony charakter preparatów liposomowych wymaga więc specyficznego i interdyscyplinarnego podejścia do procesu opracowywania nowego preparatu. Skuteczny preparat powinien spełniać kryteria, które określone są przez patofizjologię, fizykochemię agregatu oraz właściwości substancji aktywnej. Złożoność zagadnienia powoduje, że skuteczny proces badawczy nad opracowywaniem nowych preparatów powinien obejmować możliwie szerokie spektrum technik i metodologii, co pozwoli na opracowanie procesu badawczo-rozwojowego prowadzącego do maksymalizacji zdolności przewidywania zachowania się preparatu już na poziomie fazy badań przedklinicznych.

1. Uzasadnienie merytoryczne opracowania (tematów badawczych)

A. WYKORZYSTANIE BOGATYCH WE FLAWONY ORAZ KWAŚNE POLISACHARYDY SUROWCÓW ROŚLINNYCH JAKO ŹRÓDŁA SUBSTANCJI LECZNICZYCH

Zagadnienie to jest szeroką grupą tematów badawczych, z których podajemy tu kilka przykładów, być może, najbardziej zaawansowanych badań. Trzeba pamiętać, że flawony roślinne są przedmiotem zainteresowań kilku grup badawczych pracujących w naszym ośrodku akademickim niekoniecznie mających bezpośrednie cele aplikacyjne.

A1. Regulacja wrodzonej odporności przez flawonoidy (bajkalina, bajkaleina, wogonina) izolowane z korzeni tarczycy bajkalskiej (*Scutellaria baicalensis* Georgi) jako mechanizm ich terapeutycznej aktywności w chorobach wirusowych, nowotworowych i neurodegeneracyjnych.

Sprawnie funkcjonujące reakcje wrodzonego systemu odporności gwarantują utrzymanie w ustroju homeostazy. Uczestniczą w tym z jednej strony cytokiny (IFN, TNF) konstytutywnie wytwarzane, jak i neuropeptydy, które podnoszą tę odporność, z drugiej zaś strony cytokiny nie dopuszczające do nadmiernej aktywacji tego systemu (IL-10, TGF β), cząsteczki SOCS (suppressors of cytokine signaling), receptory Tyro-3, lub adenozyzna uwalniana do przestrzeni międzykomórkowych. Niesprawne systemy negatywnej regulacji mogą prowadzić do nadmiernej aktywacji i rozwoju chorób o charakterze autoagresji (np. stwardnienie rozsiane) lub neurodegeneracyjnych (np. choroba Alzheimera, Parkinsona).

Jak wskazują nieliczne dane z piśmiennictwa, wyciągi z tarczycy bajkalskiej wykazują działanie lecznicze w chorobach wirusowych, nowotworowych a także łagodzą objawy schorzeń neurodegeneracyjnych. Z powyższych względów mechanizm ich oddziaływania na wrodzoną odporność powinien stać się przedmiotem zaawansowanych badań.

Dotychczasowe badania wskazują, iż niedobory odporności wrodzonej (innate immunity) spotykane są w chorobach wirusowych, jak i nowotworowych (białaczkach) decydując w pewnym stopniu o skuteczności leczenia i możliwości nawrotu choroby. Wykazano, że wyniki leczenia pacjentów chorych na białaczkę zależały od poziomu wrodzonej odporności. Dobra odporność gwarantowała dłuższe przeżycie a być może nawet wyleczenie. Z tego względu wybrane leki roślinne, jako stymulatory tej odporności mogą mieć duże znaczenie jako leki wspomagające w leczeniu chorób wirusowych i w szeroko prowadzonej terapii onkologicznej.

Środowisko wrocławskie, szczególnie Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej dysponuje szerokimi możliwościami badań odporności wrodzonej ze względu na dobre wyposażenie aparaturowe, a także dobrze wyszkoloną kadrę naukową. Możliwe są także badania innych mechanizmów aktywności wrodzonej odporności, jak wytwarzanie cytokin, badanie procesu komórkowego zabijania zakażonych wirusami komórek, czy nawet procesu wewnątrz komórkowego przekazywania sygnałów.

W oparciu o przeprowadzone badania immunologiczne zostaną zaprojektowane następujące preparaty wykorzystujące flawony tarczycy bajkalskiej takie jak:

1. **leki i inne preparaty stomatologiczne** (higieniczno-kosmetyczne) o działaniu przeciwwirusowym i przeciwzapalnym wskazane w stanach zapalnych błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia, głównie w chronicznych periodontopatiach, w nawracających infekcjach wirusowych (m.in. opryszczką wargową *Herpes simplex*) oraz w zakażeniach bakteryjnych drobnoustrojami patogennymi jamy ustnej

powodującymi próchnicę zębów oraz wywołujących przewlekłe stany zapalne śluzówki jamy ustnej.

2. **lek przeciwwirusowy i przeciwzapalny w przewlekłych stanach zapalnych wątroby (m.in. *fibrosis*, *cirrhosis*) związanych z infekcją wirusową WZW B oraz WZW C.**
3. **preparat farmaceutyczny lub kosmetyczny stosowany dopochwowo, o działaniu przeciwwirusowym (szczególnie przeciwko wirusom onkogennym), wskazany w profilaktyce raka szyjki macicy.**

Według dotychczasowych badań, w patogenezie chorób degeneracyjnych mózgu, jak np. choroba Alzheimera, poważną rolę odgrywają nieprawidłowe procesy wolnorodnikowe związane ze starzeniem się organizmu oraz obniżony stan odporności wrodzonej. Główne flawony korzenia tarczycy bajkalskiej (*Radix Scutellariae*) wykazują silne działanie antyoksydacyjne i przeciwwolnorodnikowe, także wyraźne działanie uspokajające i anksjolityczne (co się wiąże z ich wpływem na receptory GABA-ergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym) Z tego względu surowiec ten brany jest pod uwagę przede wszystkim w profilaktyce chorób degeneracyjnych mózgu w starszym wieku w tym choroby Alzheimera. Zatem przedstawione powyżej przesłanki pozwalają postulować opracowanie preparatu opartego na flawonach korzenia tarczycy bajkalskiej stanowiącego:

4. **lek w chorobach neurodegeneracyjnych mózgu (przede wszystkim w początkowym okresie choroby Alzheimera).**

A2. Opracowanie z niektórych surowców leczniczych, polifenolowych (głównie flawonoidowych, izoflawonowych i garbnikowych) nutraceutyków i suplementów żywnościowych o działaniu antyoksydacyjnym i przeciwwolnorodnikowym wskazanych w terapii, jako środki pomocnicze i profilaktyczne w:

1. – chorobach układu krążenia, w szczególności choroby zakrzepowej i miażdżycy.
2. – w ochronie wątroby w narażeniu zawodowym lub środowiskowym na związki hepatotoksyczne (węglowodory aromatyczne, alkohole i fluorki, rozpuszczalniki, związki ołowiu).
3. – w chemoprewencji choroby nowotworowej w narażeniu na kancerogeny środowiskowe.

A3. Opracowanie i wdrożenie do produkcji preparatów farmaceutycznych bądź kosmetycznych o działaniu przeciwwzkrzepowym (heparynopodobnych) i przeciwgrzybiczym wytwarzanych z, rozpoznanych pod względem fitochemicznym, biochemicznym i farmakologicznym, zespołów polisacharydów i polifenoli (preparaty łączone oraz glikokonjugaty izolowane z roślin) otrzymywanych z wybranych roślin leczniczych, w szczególności z rodziny Asteraceae (*Erigeron canadense*) oraz rodzin: Lamiaceae (*Scutellaria bajcalensis*, *S. barbata*, *S. galericulata*) i Rosaceae (*Potentilla alba*, *Agrimonia eupatoria*).

Poszukiwanie nowych substancji izolowanych z roślin odziałaniu przeciwwzkrzepowym jest aktualnie ważnym problemem lecznictwa, zwłaszcza kardiologii i geriatrici. Choroby układu krążenia są obecnie najczęstszą przyczyną śmiertelności w populacji

krajów rozwiniętych. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w układzie krążenia, takie jak zawał mięśnia serca czy udar niedokrwienny mózgu są częstymi przyczynami zgonów lub przewlekłych stanów chorobowych, ograniczających w poważnym stopniu jakość życia chorych i generujących duże koszty dalszego leczenia i opieki.

Mechanizmy krzepnięcia krwi są ściśle powiązane z hemostazą płytkową. *In vivo* co najmniej dwie reakcje prowadzące do aktywacji głównych enzymów w procesie krzepnięcia odbywają się na powierzchni płytek krwi. Płytki są więc głównym inicjatorem powstawania zakrzepów i najważniejszym ich składnikiem. Znanych jest wiele agonistów płytek, zdolnych do ich pobudzania na drodze receptorowej i w konsekwencji do ich agregacji. Wśród najważniejszych agonistów należy wymienić trombinę, kolagen, ADP, kwas arachidonowy, tromboksan A₂, czynnik aktywujący płytki (PAF), serotoninę, wazopresynę, adrenalinę, kompleksy immunologiczne, wirusy i bakterie. W celu uniknięcia groźnych powikłań zakrzepowych, specjaliści zalecają postępowanie profilaktyczne, m.in. przez podawanie antagonistów płytkowych, tj. środków upośledzających funkcje płytek. Najbardziej znanym lekiem stosowanym profilaktycznie w chorobie zakrzepowo-zatorowej jest kwas acetylosalicylowy (aspiryna). Jednak duże dawki aspiryny lub przyjmowanie jej przez dłuższy czas wiąże się z działaniami niepożądanymi, wśród których najważniejsze to indukowanie astmy i skłonność do krwawień, szczególnie z przewodu pokarmowego. Pożądane są nowe środki lecznicze o działaniu przeciwpłytkowym, nie obciążone działaniami ubocznymi aspiryny.

Na aktywację agregacji płytek krwi ogromny wpływ mają reaktywne formy tlenu – związki wytwarzane w wyniku stresu oksydacyjnego. Reaktywne formy tlenu mogą reagować z lipidami, białkami czy DNA powodując nieodwracalne zmiany w strukturze tych związków. W komórkach stymulowanych różnymi fizjologicznymi agonistami, np. trombiną czy kolagenem, potencjalnymi źródłami reaktywnych form tlenu są procesy związane z metabolizmem kwasu arachidonowego (przy udziale cyklooksygenazy czy 12-lipooksygenazy). Reaktywne formy tlenu mogą zachowywać się jako wtórne przekaźniki informacji w płytkach aktywowanych trombiną czy kolagenem. Odgrywają one znaczącą rolę w patofizjologii chorób układu krążenia, zwłaszcza w powstawaniu płytki miażdżycowej w tętnicach, co w konsekwencji prowadzi do choroby niedokrwiennej serca. Z drugiej strony, płytki krwi same stanowią cel dla reaktywnych form tlenu. Agregaty płytkowe powstające pod wpływem ich działania znacznie zwiększają ryzyko zatoru naczyń wieńcowych.

Badania epidemiologiczne oraz kliniczne prowadzone w ostatnich latach wykazały bezsprzecznie związek pomiędzy dietą bogatą w substancje o właściwościach przeciwutleniających i zmniejszeniem zachorowalności, a w konsekwencji zgonów, z powodu choroby niedokrwiennej serca. Jednak podstawy mechanizmów działania tych związków nie do końca zostały poznane. Owoce, warzywa, zboża oraz herbata i czerwone wino bogate są w antyoksydanty, takie jak witamina C, tokoferole, tokotrienole, flawonoidy oraz inne substancje fenolowe i karotenoidy, stanowiąc niezbędne składniki diety ludzkiej, działają ochronnie na system naczyniowy organizmu, ponieważ hamują w znacznym stopniu procesy aktywacji płytek oraz regulują metabolizm lipoprotein i lipidów. Niektóre z tych substancji, w dużych stężeniach w krwioobiegu, mogą wykazywać aktywność prooksydacyjną, tak jak jest to w przypadku witaminy C. Istotnym staje się więc znalezienie takich substancji o właściwościach przeciwutleniających, które w małych ilościach wykazywałyby silne działanie antyoksydacyjne a nie działałyby utleniająco w większych stężeniach w organizmie ludzkim (indukując niekorzystne procesy fizjologiczne, w tym aktywację płytek krwi).

W omawianym projekcie badawczym - substancje polifenolowe jak i ich kompleksy z polisacharydami, wydzielone z kilkunastu roślin leczniczych, wykazujące wysoką aktywność przeciwplytkową i jednocześnie antyoksydacyjną, stanowią bardzo interesujący temat badawczy związany z poszukiwaniem nowych substancji roślinnych użytecznych w profilaktyce miażdżycy oraz choroby zakrzepowo-zatorowej. Ponadto część cukrowa otrzymanych preparatów przypomina zarówno w budowie chemicznej jak i w działaniu przeciwplytkowym grupę heparyn zwierzęcych (kwaśnych mukopolisacharydów) stosowanych obecnie szeroko w leczeniu kardiologicznym. Jednak otrzymywanie heparyn z materiału zwierzęcego (np. płuc bydłych lub błon śluzowych jelit świni) niesie ze sobą zagrożenie zarażenia chorobami odzwierzęcymi, np. pryszczycą lub BSE. Ponadto, należy podkreślić, że wszystkie metody uzyskiwania heparyn zwierzęcych są bardzo drogie, co wpływa na wysokie koszty leczenia. Stąd, tak aktualne są poszukiwania możliwości pozyskiwania substancji heparynopodobnych (heparynoidów) z nowych źródeł, w tym z roślin wyższych (dotychczas izolowano kilka analogów heparyn z glonów). Badania prowadzone przez naukowców wrocławskich nad substancjami heparynopodobnymi izolowanymi z niektórych roślin leczniczych stwarzają duże możliwości wykorzystania w medycynie nowych preparatów roślinnych pozyskiwanych z łatwo dostępnych surowców.

A4. próby opracowania i wdrożenia do produkcji preparatów (środków ochrony roślin uprawnych) otrzymanych z badanych gatunków roślin (szczególnie *Scutellaria baicalensis*) o działaniu przeciwgrzybiczym wobec fitopatogenów.

Wprowadzenie do uprawy przemysłowej tarczycy bajkalskiej celem pozyskiwania korzeni, jako surowca leczniczego, stwarza szanse wykorzystania również części nadziemnej rośliny (materiał odpadowy). Mianowicie, w ziele tarczycy bajkalskiej oraz innych gatunków z rodzaju *Scutellaria* opisano związki diterpenowe wykazujące silne działanie przeciwgrzybicze wobec patogenów roślin uprawnych, głównie warzyw.

B. CYSTATYNA JAKO AKTYWNY SKŁADNIK LEKÓW

Wydaje się, że główna funkcja inhibitorów enzymów proteolitycznych polega na regulacji podstawowych procesów biologicznych, związanych z proteolizą. Wiele jednak inhibitorów lub produktów ich proteolizy, wykazuje szereg innych, niezwykle ważnych aktywności biologicznych: niektóre są czynnikami wzrostu, toksynami, działają jako czynniki przeciwnowotworowe, wykazują aktywność przeciw mikroorganizmom, blokują kanały wapniowe, przejawiają właściwości foto- i radioprotekcyjne a u roślin pełnią również funkcje obronne przed inwazją szkodników. Stwarza to niezwykle możliwości wykorzystania inhibitorów z różnych rodzin w profilaktyce, diagnostyce klinicznej, terapii i regulacji wielu procesów biologicznych nie związanych z proteolizą. Badania wpływu cystatyn na rozwój mikroorganizmów wykazały, że zastosowanie owocystatyny, cystatyny C lub cystatyny S hamowało wzrost *P. gingivalis* lecz nie zaobserwowano inhibicji wzrostu bakterii Gram-ujemnych takich jak *E. Coli*, *P. aeruginosa* ani drożdży *Candida albicans*. Niektórzy autorzy sugerują, że zdolność hamowania wzrostu bakterii przez cystatyny lub jej fragmenty nie jest wynikiem inhibicji proteinaz wydzielanych przez patogen lecz występowaniem w strukturze cystatyn sekwencji aminokwasowej zaburzającej prawidłowe funkcjonowanie systemu transportującego błony bakteryjnej. Z powyższych względów proponuje się wykorzystać cystatynę – mocny inhibitor proteinaz sulfhydrylowych z jaj kurzych – **jako białko o potencjalnym znaczeniu**

terapeutycznym w leczeniu chorób przyzębia. Opracowano metodę wydzielenia cystatyny z białka jaja a obecnie prowadzone są badania nad otrzymaniem fragmentów biologicznie aktywnych celem ich zastosowania w leczeniu. Do badań należy wykorzystać oczyszczoną do homogenności cystatynę z jaj kurzych. Podstawowa technika oczyszczania inhibitora jest frakcjonowanie białek białka jaja etanolem a następnie wydzielenie inhibitora na drodze chromatografii powinowactwa na immobilizowanej, nieaktywnej katalitycznie karboksymetylopapainie. Z dotychczasowych danych wynika, że opracowywany preparat może okazać się;

- a. efektywnym składnikiem leku na choroby przyzębia u dorosłych,
- b. może również być podstawą do projektowania leków dla schorzeń w których powodem patologii jest „nadczynność” proteinaz sulfhydrylowych (nowotwory),
- c. pozwoli na efektywniejsze wykorzystanie pozostającego po produkcji lizozymu materiału odpadowego w Zakładach Jajczarskich.

C. UZYSKIWANIE CZYSTYCH SKŁADNIKÓW LEKÓW NATURALNYCH I ICH CHARAKTERYSTYKA W CELU ZAPEWNIENIA MOŻLIWOŚCI STANDARYZACJI PREPARATÓW LECZNICZYCH I PRODUKTÓW DIETETYCZNYCH

Jednym z ważnych zadań opracowanie produkcji lipidów rezorcynolowych z materiałów zbożowych w celu ich dostarczania, jako materiału certyfikowanego do zainteresowanych laboratoriów krajowych i zagranicznych. Już obecnie istnieje spore zainteresowanie tego typu produkcją. Możliwe jest w najbliższej przyszłości poszerzenie oferty środowiska w tej dziedzinie.

C1. opracowanie produkcji lipidów rezorcynolowych z materiałów zbożowych w celu ich dostarczania, do zainteresowanych laboratoriów krajowych i zagranicznych.

D. ZASTOSOWANIE POLIMERÓW HYDROFILOWYCH POCHODZENIA NATURALNEGO JAKO NOŚNIKÓW SUBSTANCJI LECZNICZEJ W POSTACI HYDROŻELI ORAZ KSEROŻELI

W wyniku podjęcia badań nad zastosowaniem solwatowanych polimerów hydrofilowych oraz ich kompleksów z substancjami leczniczymi uzyskano korzystne efekty terapeutyczne. Preparaty zaprojektowane w oparciu o wyżej omówione założenia były szczególnie przydatne w postępowaniu w schorzeniach nie poddających się leczeniu z zastosowaniem klasycznych postaci leku. W dotychczasowej literaturze nie znaleziono podobnych rozwiązań technologicznych. Rozwiązania te są efektem badań podstawowych, ich teoretyczne założenia oraz wyniki zostały pozytywnie ocenione przez recenzentów. Zastosowanie omawianych rozwiązań pozwoli na skrócenie czasu leczenia i da wymierne efekty ekonomiczne. Proponujemy następujące projekty badawcze przewidziane do wdrożenia na skalę przemysłową.

D1. Zespół postaci leku do leczenia stanów zapalnych w ginekologii

Opracowane preparaty w postaci zasyпки, hydrożelu oraz globulek hydrofilowych zawierają kompleksy kwasu mlekowego, umożliwiają w stanie zapalnym odtworzenie fizjologicznego odczynu środowiska pochwy. Preparaty służą do stosowania w leczeniu stanów zapalnych pochwy, umożliwiają odtworzenie fizjologicznego odczynu pozwalającego na rozwój fizjologicznej flory bakteryjnej. Wstępne badania kliniczne

zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne oraz opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D2. Opatrunki kserożelowe przeznaczone do leczenia łuszczycy

Preparat został sporządzony na podłożu kserożelowym. Opracowane podłoże pozwala na przyrządzanie stabilnego preparatu leczniczego zawierającego cignolinę. Preparat zapobiega uszkodzeniu zdrowej skóry na obrzeżu ogniska łuszczycy oraz nie tłuszczy odzieży. Badania podjęto w celu optymalizacji leczenia łuszczycy i podniesienia komfortu pacjenta.

Preparat jest przyrządzany w postaci hydrożelu. Po naniesieniu na ognisko łuszczycy tworzy się kserożel a cignolina nie rozprzestrzenia się na zdrową skórę, wstępne badania kliniczne zostały pozytywnie ocenione. Wymagane są badania kliniczne oraz opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D3. Opatrunki kserożelowe do leczenia stanów zapalnych skóry

Opracowane opatrunki kserożelowe pozwalają na przyrządzenie stabilnego preparatu leczniczego zawierającego hydrokortyzon. Preparat jest przyrządzany w postaci żelu hydrofilowego. Po naniesieniu preparatu na skórę tworzy się kserożel. Preparat ten służy do leczenia stanów zapalnych skóry. Badania nad preparatem kserożelowym podjęto celem zminimalizowania działań niepożądanych przez sterydy na skórę. Wstępne badania kliniczne zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne oraz opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D4. Opatrunki kserożelowe do leczenia opryszczki

Opracowane podłoże kserożelowe umożliwia przyrządzenie stabilnego preparatu leczniczego zawierającego środek o działaniu przeciwzapalnym. Preparat jest przyrządzany w postaci hydrożelu, po naniesieniu na skórę tworzy się kserożel mający na celu podniesienie efektywności leczenia tego przykrego schorzenia. Preparat służy do leczenia opryszczki. Wstępne badania kliniczne zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne oraz opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D5. Opatrunek kserożelowy do przyczynowego leczenia paradontozy

Opracowane preparaty kserożelowe zawierające inhibitor proteaz Kunitza, umożliwiają przyczynowe leczenie paradontozy. Preparat jest sporządzany w postaci opatrunku kserożelowego o przedłużonym działaniu, który utrzymuje się na dziąśle między posiłkami oraz w ciągu nocy. Opatrunek ma właściwości adhezyjne, zwiększa to efektywność leczenia. Wstępne badania kliniczne zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne i opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D6. Zasyпка do leczenia grzybicy międzypalcowej na stopach

Zasyпка ma właściwości osuszające i grzybobójcze, służy do leczenia grzybicy na stopach. Badania podjęto celem podniesienia efektywności leczenia tego dokuczliwego schorzenia. Preparat jest przyrządzany w formie zasyпки - wstępne badania kliniczne zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne i opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D7. Tabletki zapobiegające zawiązywaniu się kamieni moczowych o składach dla dorosłych oraz dla dzieci

Substancja czynna zapobiega zawiązywaniu się kamieni moczowych poprzez regulację odczynu moczu. Preparaty dla dorosłych oraz dla dzieci mają postać tabletek do polykania o przedłużonym działaniu - wstępne badania kliniczne zostały ocenione

pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne oraz opracowanie produkcji na skalę przemysłową.

D8. Opatrunek do leczenia suchego zębodołu

Preparat w postaci tabletki zębodołowej zamienia się pod wpływem śliny w hydrożel, wypełnia zębodoł, zastępuje naturalny skrzep, chroni to przed infekcją, uśmierza ból i przyspiesza długotrwałe leczenie bolesnego suchego zębodołu. Wstępne badania kliniczne zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne oraz opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D9. Preparat do leczenia trądziku pospolitego i różowatego

Preparat ma postać żelu hydrofilowego, służy do nanoszenia na skórę twarzy, na skórze tworzy się kserożel. Substancja lecznicza zawarta w żelu dyfunduje do skóry. Pod wpływem promotorów wchłaniania przenika barierę lipidową na skórze, wykazując działanie przeciwbakteryjne. Wstępne badania kliniczne zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne oraz opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D10. Preparat profilaktyczny zapobiegający rozwojowi stanów zapalnych w trądziku pospolitym i młodzieńczym

Preparat ma postać hydrożelu, służy do nanoszenia na skórę ulegającą trądzikowym stanom zapalnym, na skórze tworzy się kserożel. Składniki czynne zawarte w żelu działają oczyszczająco na gruczoły łojowe zapobiegając występowaniu stanów zapalnych - założenia projektu zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne i opracowanie projektu na skalę przemysłową.

D11. Zespół 4 preparatów pielęgnacyjno – leczniczych dla zwierząt

Preparaty mają postać hydrożelu opartych na wyciągach roślinnych przeznaczonych do pielęgnacji sierści i skóry psów, kotów, koni, bydła oraz hodowlanych zwierząt futerkowych. Preparaty poprawiają wygląd sierści, regulują odczyn skóry, zapobiegają grzybicom. Zostały przetestowane na grupach kilku gatunków zwierząt hodowlanych. Wyniki testów zostały ocenione pozytywnie. Opracowano technologię wytwarzania preparatów na skalę produkcyjną.

D12. Preparat przeznaczony do oczyszczania gruczołów okołodbytniczych u psów

Preparat ma postać roztworu zawierającego środki dezynfekcyjno-odkażające przeznaczone do oczyszczania i leczenia stanów zapalnych gruczołów okołodbytniczych u psów. Preparat działa znieczulająco i leczniczo. Został on przetestowany na grupie psów – wyniki testu zostały ocenione pozytywnie. Opracowano technologię wytwarzania preparatu na skalę produkcyjną.

D13. Preparat do leczenia stanów zapalnych uszu u psów

Preparat ma postać kropli przeznaczonych do leczenia stanów zapalnych uszu u psów. Preparat przetestowano na grupie psów – wyniki testu zostały ocenione pozytywnie. Opracowano technologię wytwarzania preparatu na skalę produkcyjną.

D14. Preparat przeznaczony do leczenia grzybicy u zwierząt hodowlanych

Preparat zawiera zespół substancji o silnym działaniu przeciwgrzybicznym. Zespół substancji działa w warunkach *in vitro* grzybobójczo na szereg grzybów chorobotwórczych. Preparat przetestowano na grupie zwierząt hodowlanych – wyniki testu zostały ocenione bardzo wysoko. Wymagane są badania kliniczne, toksykologiczne oraz technologiczne.

E. NOŚNIKI LEKÓW OPARTE NA AGREGACYJNYCH POSTACIACH LIPIDÓW

Supramolekularne nośniki leków są już stosowane od ponad dziesięciu lat. Powoduje to, że możliwe jest opracowanie zarówno generycznych produktów jak i preparatów innowacyjnych.

E1. Preparaty generyczne.

Pomimo, że znana jest postać i skład tych preparatów to wprowadzenie ich na rynek wymaga wprowadzenia do praktyki procesów technologicznych w odpowiedniej jakości. Wymagać to będzie prac badawczo-wdrożeniowych prowadzonych w ścisłej współpracy jednostek badawczych oraz podmiotów gospodarczych zdolnych wprowadzić opracowane technologie. Jest to warunek konieczny aby podjęcie badań nad oryginalnymi preparatami agregacyjnymi miało uzasadnienie ekonomiczne. Należy więc podjąć próbę uruchomienia produkcji chociaż jednego liposomowego preparatu generycznego (Doxilu lub Ambisomu).

E2. Preparaty znanych leków oparte na oryginalnych agregacyjnych nośnikach lipidowych.

W tym samym czasie można prowadzić prace nad prostszymi rozwiązaniami dotyczącymi nowych generacji preparatów dermatologicznych, które podniosą wydajność wprowadzania do ustroju substancji aktywnych np. anestetyków czy hormonów. Zadanie to choć legislacyjnie prostsze metodycznie jest bardzo złożone. Opracowanie odpowiednio efektywnych formułacji opartych na semisyntetycznych pochodnych lipidów fenolowych, które zapewnią otrzymanie oryginalnych postaci leków, zbadanie ich stabilności w trakcie przechowywania tak w postaci zawiesiny jak i w postaci liofilizatów wyprodukowanie na skalę ćwierćtechniczną najbardziej obiecujących postaci w celu ich przekazania do dalszych etapów badań, w tym i klinicznych.

E3. Lipidowe nośniki do terapii genowej oraz antysensowej defektów dziedzicznych oraz chorób nowotworowych.

Większość znanych lipidowych nośników leków genetycznych ma w założeniu uniwersalny charakter. Jednym z proponowanych celów jest uzyskanie skutecznego lipidowego nośnika leków genetycznych, przede wszystkim oligonukleotydów antysensowych możliwych do zastosowania w trudnych do transfekcji komórek limfocytów lub mieloidalnych oraz analiza jego skuteczności *in vitro*. Jednym z możliwych rozwiązań jest nośnik, w którym oligonukleotydy skompleksowane z dodatnio naładowanym lipidem zostaną zamknięte wewnątrz pęcherzyka zbudowanego z obojętnych fosfolipidów. Kolejną możliwością jest konstrukcja takich samych liposomów ale zmodyfikowanych glikolem polietylenowym (PEG). Liposomy takie są znacznie stabilniejsze w osoczu. Kolejnym stopniem zaawansowania są liposomy, w których do powierzchniowo umieszczonego PEG przyłącza się przeciwciała dla markera nowotworu, co zapewni swoistość kierowania leku.

Innym celem jest opracowanie wydajnej procedury transformacji komórek macierzystych HSC *in vitro* z zastosowaniem techniki liposomowej oraz procedury ukierunkowanego różnicowania komórek HSC celem zastosowania w terapii genowej chorób monogenowych na przykładzie laminopatii i dystrofii mięśniowych. Proponujemy zaprojektowanie wektora dla terapeutycznego cDNA, opracowanie procedury transformacji komórek HSC *in vitro* oraz ich ukierunkowanego różnicowania w komórki macierzyste mięśni szkieletowych („pierwotne” mioblasty).

Jednym z najważniejszych problemów związanych ze praktycznym zastosowaniem strategii RNAi jest efektywność z jaką wprowadzamy do lub generujemy w komórkach

siRNA i miRNA. W tym celu, do transfekcji stosuje się różnego rodzaju nośniki lipidowe, które w przypadku egzogennych siRNA, różnią się znacznie od klasycznych nośników stosowanych do transfekcji. Podejmiemy próbę konstrukcji takich nośników opartych na technologii agregatów supramolekularnych.

E4. Prowadzenie prac nad metodami HTS do analiz i testów kierowanych nośników leków.

Prace w tym zakresie nie są w chwili obecnej powiązane z żadnym konkretnym podmiotem gospodarczym.

E5. Biosensory

Ciekawym obszarem badań i wdrożeń są biosensory oraz techniki stosowane w farmaceutycznych metodach przesiewowych oraz w diagnostyce. W tym obszarze połączenie nauk technicznych z podstawowymi wydaje się być najbardziej obiecujące. Dodatkowo dochodzi czynnik stosunkowo łatwego procesu wdrażania. Ponieważ w praktyce nie istnieją metody przesiewowe dla leków kierowanych to osiągnięcia środowiska wrocławskiego w tym obszarze mogą być znaczące.

2. Podmioty współpracujące

- **instytucje naukowe (potencjał naukowy, osiągnięcia w dziedzinie badań podstawowych i aplikacyjnych)**

Uniwersytet Wrocławski – posiada doskonale zaplecze badawcze w zakresie, genetyki, biologii molekularnej i chemii. Doskonała kadra posiadająca wysoki poziom fachowości udokumentowany bogatym dorobkiem naukowym oraz, w niektórych przypadkach, także aplikacyjnym (patenty i wdrożenia). Uczelnia ta posiada linię do produkcji liposomów na skalę półtechniczną, która jest doskonałym rozszerzeniem prowadzonych badań podstawowych na Wydziale Biotechnologii.

Politechnika Wroclawska – posiada bogate zaplecze w zakresie nauk podstawowych oraz inżynierskich, które z powodzeniem mogą być zastosowane do badań farmakokinetycznych, rozwoju metod pomiarowych oraz przy opracowywaniu biosensorów i innych przyrządów opartych na metodach biologii molekularnej.

Akademia Medyczna – posiada niezbędny poziom kompetencji, który może być wykorzystany do testowania i walidowania opracowanych preparatów i metod. Szczególnie znaczący dla projektu jest Wydział Farmacji, którego zespoły mają największe osiągnięcia w tej dziedzinie.

Uniwersytet Przyrodniczy – posiada bogate doświadczenie nad naturalnymi związkami, które mogą być zastosowane jako substancje farmaceutyczne o wielorakim przeznaczeniu, np. jako substancje aktywne albo pomocnicze w agregatach supramolekularnych wykorzystywanych jako kierowane nośniki leków.

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN – jest to instytucja, która w naturalny sposób wpisująca się w badania nad kierowanymi nośnikami leków. Posiadane przez tą instytucję zaplecze badawcze w zakresie, biologii molekularnej, syntezy polimerów, biologii komórki oraz farmakologii i farmakokinetyce może stać się poważnym wsparciem dla prac nad kierowanymi nośnikami leków.

Międzyuczelniane Centrum Biotechnologii Agregatów Lipidowych – jest to zrzeszenie laboratoriów ze środowiska wrocławskiego deklarujących aktywny udział w pracach nad agregacyjnymi postaciami leków. Powołanie Centrum było znaczącym krokiem w kierunku koordynacji badań nad wybranymi zagadnieniami ważnymi z punktu widzenia aplikacji.

- **podmioty gospodarcze (szczegółowa charakterystyka podmiotów ze szczególnym uwzględnieniem możliwości współdziałania w zakresie badawczo-rozwojowym i wdrożeniowym). Tutaj powinniśmy mieć możliwie pełne rozeznanie Regionu Dolnego Śląska w tym zakresie.**

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Hasco-Lek – jest to jedno z największych przedsiębiorstw farmaceutycznych Wrocławia. Istniejąca już współpraca z Uczelniami Wrocławia pokazuje wolę tego partnera gospodarczego do angażowania się w łączone projekty badawcze. W chwili obecnej wybrane laboratoria realizują dla Hasco-Lek szereg zadań badawczych.

Novasome Sp. z o.o. – firma typu „spin-off”, która działa w obszarze kierowanych nośników leków. Jej zadaniem jest koordynacja oraz obsługa finansowo-prawna złożonych projektów interdyscyplinarnych. Po okresie transformacji jej działalność

rozszerzona będzie o szereg usług świadczonych podmiotom gospodarczym a opartych na własnym zapleczu technicznym.

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Adamed – jedno z najprężniej rozwijających się przedsiębiorstw farmaceutycznych w kraju. Adamed posiada bogate zaplecze badawcze, które w połączeniu z potencjałem środowiska wrocławskiego jest doskonałym punktem wyjściowym dla rozpoczęcia prac nad złożonymi lekami nowej generacji.

Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol są producentem leku BAIKADENT – żel stomatologiczny zaw. 0,57% flawonów z korzenia tarczycy bajkalskiej (*Scutellaria baicalensis*), wskazany w leczeniu parodontozy i stanów zapalnych śluzówki jamy ustnej i przyzębia. Lek produkują w oparciu o ekstrakt suchy z korzeni tarczycy bajkalskiej. W Komisji Rejestrującej Nowe Leki **WZZ „Herbapol”** ma też 3 inne preparaty wyprodukowane w oparciu o ekstrakt suchy surowca (zaw. 75% bajkaliny). Są to: BAIKANIN (kapsułki do stosowania wewnętrznego w chorobach zapalnych wątroby wywołanych WZW B i WZW C), BAIKADERM (maść do stosowania zewnętrznego przeciwtrądzikowa) oraz BAIFEM - żel ginekologiczny w chorobach zapalnych pochwy (obecnie preparat uzyskał prawo obrotu handlowego jako kosmetyk do higieny intymnej).

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S. A. w Jeleniej Górze, ul. Wincentego Pola 21, 58-500 Jelenia Góra

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena we Wrocławiu, ul. Krucza 62, 50-984 Wrocław

Farmaceutyczno-Chemiczna Spółdzielnia Pracy Labor ul. Długosza 49, Wrocław

- szczegółowa lista zespołów zaangażowanych w realizację poszczególnych tematów

Tematu badawczy A1.

Prof. dr hab. Zofia Błach-Olszewska – kierownik Zakładu Wirusologii w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, Wrocław, ul. Weigla 12, tel. (0-71) 337-11-72; doc. dr hab. Hubert Krotkiewski – Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu, Kierownik Laboratorium Immunochemii i Glikokonjugatów; prof. dr hab. Jerzy Leszek – Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej we Wrocławiu, Kierownik Samodzielnej Pracowni Choroby Alzheimera i Genetyki Psychiatrycznej; prof. dr hab. Eliza Lamer-Zarawska – em. prof. zw. AM we Wrocławiu (em. Kierownik Katedry Biologii i Botaniki Farmaceutycznej).

Temat badawczy A2.

Prof. dr hab. Jadwiga Biernat i doc. dr hab. Halina Grajeta – Katedra Bromatologii AM; prof. dr hab. Eliza Lamer-Zarawska i wsp. z Katedry Biologii i Botaniki Farmaceutycznej AM; prof. dr hab. Wojciech Cisowski z Katedry Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny we Wrocławiu (Katedra Technologii Postaci Leku); prof. nadzw. dr hab. Roman Gancarz i dr Izabela Pawlaczyk – Zakład Chemii Medycznej i Mikrobiologii Wydział Chemii Politechniki Wrocławskiej, prof. dr hab. Jan Oszmiański – Katedra Technologii Owoców, Warzyw i Zbóż – Wydział Nauk o Żywności Uniwersytet Przyrodniczy; prof. dr hab. Anna Długosz – Katedra Toksykologii AM, Wydział Farmacji; dr Adam Matkowski z Katedry Biologii i Botaniki Farmaceutycznej AM we Wrocławiu; prof. dr hab. Zofia Błach–

Podmioty współpracujące

Olszewska oraz doc. dr hab. Hubert Krotkiewski z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej we Wrocławiu.

Temat badawczy A3.

Dr hab. inż. Roman Gancarz, prof. nadzw. Politechniki Wrocławskiej i dr Izabela Pawlaczyk Zakład Chemii Medycznej i Mikrobiologii, Wydział Chemii Politechnika Wrocławska, prof. dr hab. Jan Oszmiański z Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu oraz pracownicy Klinik i Katedr Wydziału Lekarskiego i Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu (szczególnie Kliniki Kardiologicznej, Hematologicznej i z Wydz. Farmacji Katedry Farmacji Stosowanej – Technologii Postaci Leku – prof. dr hab. Janusz Pluta.

Temat badawczy B.

Prof. dr hab. Antoni Polanowski, Zakład Biotechnologii Białek oraz prof. dr hab. Tadeusz Wilusz, Zakład Enzymologii, Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Wrocławski, we współpracy z Katedrą Technologii Produktów Pochodzenia Zwierzęcego i Zarządzania Jakością Uniwersytetu Przyrodniczego (Wydział Nauki o Żywności) oraz Katedrami Farmacji Stosowanej oraz Stomatologii Zachowawczej Akademii Medycznej w zakresie formulacji leku i skuteczności leczenia.

Temat badawczy C.

Prof. dr hab. Arkadiusz Kozubek, Zakład Lipidów i Liposomów, Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Wrocławski.

Tematy badawcze D1-D14.

Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Akademia Medyczna we Wrocławiu we współpracy z Katedrą i Kliniką Rozrodczości i Położnictwa AM we Wrocławiu, Katedrą i Kliniką Dermatologii Wenerologii i Alergologii AM we Wrocławiu, Katedrą i Kliniką Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej AM we Wrocławiu, Katedrą i Kliniką Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej AM we Wrocławiu, Katedrą i Zakładem Chirurgii Stomatologicznej AM we Wrocławiu Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy Katedrą i Zakładem Botaniki Farmaceutycznej AM we Wrocławiu.

Tematy badawcze E1-E5

Zintegrowane w Międzyuczelnianym Centrum Biotechnologii Agregatów Lipidowych zespoły:

Dr hab. Marek Langner, Laboratorium Agregatów Makrocząsteczkowych, Politechnika Wrocławska, Prof. dr hab. Arkadiusz Kozubek, Zakład Lipidów i Liposomów, dr hab. Ryszard Rzepecki, Pracownia Białek Jądrowych i prof. dr hab. Aleksander F. Sikorski, Zakład Cytobiochemii, Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Wrocławski, prof. dr hab. Maciej Ugorski, Wydział Weterynarii, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu. We współpracy z Kliniką Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu.

3. Wyszczególnienie i opis tematów i zadań gotowych do wdrożenia ze wskazaniem ewentualnego miejsca wdrożenia

- Tematy A: A1.1-3; A2.2-3; A3.
- Temat C1, wymaga tylko optymalizacji technologii do skali produkcji.
- Tematy D1-D10, D14, wstępne badania kliniczne zostały ocenione pozytywnie. Wymagane są badania kliniczne oraz opracowanie projektu na skalę przemysłową.
- Tematy D11-13, Wyniki testów zostały ocenione pozytywnie. Opracowano technologię wytwarzania preparatów na skalę produkcyjną.
- Temat E1. Opracowanie procesu technologicznego oraz uruchomienie produkcji na skalę techniczną dla generyku leku liposomowego. Zadanie to jest realizowane i wdrażane przez Novasome dla podmiotów gospodarczych we współpracy z Uniwersytetem Wrocławskim i Politechniką Wrocławską.
- Temat E2. Opracowanie preparatów dermatologicznych o poprawionych parametrach farmakologicznych. To zadanie jest w trakcie realizacji przez Novasome dla wybranych podmiotów gospodarczych na bazie laboratoriów uczelnianych.

4. Wyszczególnienie problemów ważnych społecznie do wspólnego rozwiązania przez pracowników nauki z podmiotami gospodarczymi (bądź uzasadnienie projektu budowy odpowiedniego zaplecza R&D) łącznie z założeniami projektów badawczych

Długoletnie prace prowadzone w środowisku wrocławskim, które koordynowane były przez Międzyuczelniane Centrum Biotechnologii Agregatów Lipidowych, w zakresie kierowanych nośników leków spowodowały, że Wrocław uzyskał unikalny zakres kompetencji poparty strukturą organizacyjną oraz wypracowanymi kontaktami z podmiotami gospodarczymi. Sytuacja ta sprawia, że możliwe jest rozwinięcie we Wrocławiu gałęzi przemysłu farmaceutycznego unikalnego na skalę europejską. Rozwinięcie prac nad kierowanymi nośnikami leków oraz rozwinięcie produkcji preparatów nowej generacji stworzy atrakcyjne miejsca pracy dla utalentowanej młodzieży, która w chwili obecnej znajduje zatrudnienie prawie wyłącznie za granicami kraju. Dodatkowo uruchomienie produkcji preparatów farmaceutycznych nowej generacji podniesie znacząco konkurencyjność krajowego przemysłu farmaceutycznego i co niebagatelne udostępni leki nowej generacji dla pacjentów. W chwili obecnej preparaty takie są bardzo rzadko stosowane w naszym kraju ze względu na wysokie koszty terapii.

Złożoność i zawansowanie technologiczne kierowanych nośników wymaga rozwinięcia innowacyjnych technik badawczych, oraz zintegrowanego (połączenie teorii z badaniami doświadczalnymi) i interdyscyplinarnego podejścia. Aby podjąć prace nad kierowanymi nośnikami leków należy stworzyć nowoczesne zaplecze badawcze pracujące w zgodzie z wymogami GLP obsługiwane przez doświadczoną i motywowaną kadrę badawczą.

Stworzenie interdyscyplinarnego ośrodka badawczego opartego na zdrowych zasadach gospodarczych jest w chwili obecnej niezmiernie pożądane. Instytucja taka niewątpliwie zintensyfikowała by prace w rozwijaniu technologii leków agregacyjnych na bazie lub poprzez rozszerzenie i sformalizowanie istniejących już struktur i powiązań.

Możliwości kształcenia w zakresie opracowywanej tematyki badawczo-rozwojowej

Od kilku lat prowadzone są prace nad stworzeniem systemu kształcenia specjalistów dla przemysłu w zakresie kierowanych nośników leków, bio-nanotechnologii, inżynierii biomedycznej oraz szeroko rozumianych nauk biologicznych. Stworzono ścieżkę kształcenia dla studentów Uniwersytetu i Politechniki w systemie studiów indywidualnych wspartych przez staże zagraniczne w laboratoriach zajmującymi się istotnymi dla technologii kierowanych nośników leków zagadnieniami. System ten spowodował, że wybrani absolwenci posiadają unikalną wiedzę, która jest połączeniem kilku dyscyplin naukowych w kontekście zastosowań do zaawansowanych technologii.

Istniejąca współpraca z przemysłem stwarza dodatkowo wyjątkowe możliwości nauczania aplikacyjnych aspektów nauczanych dyscyplin i specjalności. Możliwość organizowania staży studenckich w zrzeszonych w powstałej strukturze laboratoriach i podmiotach gospodarczych powoduje, że z jednej strony studenci dostają atrakcyjne na rynku pracy doświadczenie i umiejętności. Z drugiej strony podmioty gospodarcze uzyskują cenna możliwość sprawdzenia potencjalnych kandydatów na pracowników.

Kształtujący się zespół dysponuje odpowiednimi warunkami dla kształcenia na wszystkich poziomach – od studiów licencjackich po studia doktoranckie w zakresie prowadzonej tematyki. Zespół posiada również możliwość kształcenia w postaci wyspecjalizowanych kursów dla absolwentów innych uczelni/pracowników firm farmaceutycznych (biotechnologicznych). Współpraca z zakładami przemysłowymi produkującymi leki i surowce do produkcji leków pozwala na organizowanie praktyk zawodowych pozwalających na bliższą orientację absolwentów w dziedzinie wdrażania i produkcji leków.

Wyszczególnione tematy i ich rozwiązania są wynikiem własnych badań podstawowych zależności między stopniem solwatacji polimerów niejonowych oraz stopnia podstawienia polimerów jonowych a właściwościami hydrożeli oraz kserożeli. Badania te mogą być dalej rozwijane pod kątem poszerzenia preparatów leczniczych o inne substancje lecznicze. Badania kliniczne mogą stanowić pole badawcze np. dotyczące przebiegu procesu leczenia w oparciu o badania mikrobiologiczne.

W chwili obecnej realizowane są prace magisterskie w ramach projektów naukowych realizowanych dla wybranych podmiotów gospodarczych. W przyszłości przewiduje się zwiększenie liczby przewodów doktorskich w tematyce, która związana jest z technologią kierowanych nośników leków i będą prowadzone w ścisłej współpracy i współfinansowaniu z podmiotami gospodarczymi.

5. Wnioski

Powyższe rozważania ilustrują możliwości wrocławskiego (dolnośląskiego) środowiska naukowego w tak ważnej dziedzinie jaką jest rozwój leków i produktów służących zdrowiu człowieka. Zebrane informacje wskazują na istotne możliwości współpracy z przemysłem farmaceutycznym i przemysłem surowców do produkcji leków.

Technologie związane z zaawansowanymi (kierowanymi) nośnikami leków należą do najbardziej zaawansowanych gałęzi przemysłu farmaceutycznego i mogą posłużyć jako punkt wyjściowy dla rozwoju innych powiązanych z nimi bio-nanotechnologii. Pomimo zaawansowania naukowego tej dziedziny wiedzy istnieją realne możliwości wdrażania generycznych oraz oryginalnych produktów wytworzonych przez konsorcja akademicko-przemysłowe, które już istnieją lub są w trakcie tworzenia.

Dziedzina produkcji i rozwoju leków jest dziedziną przemysłu opartego na wiedzy zatrudniająca wysoko kwalifikowaną kadrę farmaceutów, chemików, biotechnologów oraz informatyków. Stanowi zatem potencjalnie jedno z głównych miejsc zatrudnienia młodzieży kształconej we wrocławskich uczelniach wyższych.

Zatem finansowanie badań w tej dziedzinie będzie, oprócz oczywistych korzyści w postaci nowych i nowoczesnych produktów, przyczyni się do wzrostu konkurencyjności lokalnego przemysłu i rozwoju gospodarki opartej na wiedzy.

9. Lista zbiorcza projektów proponowanych do finansowania

A. Wykorzystanie bogatych we flawony oraz kwaśne polisacharydy surowców roślinnych jako źródła substancji leczniczych.

B. Cystatyna jako aktywny składnik leków.

C. Uzyskiwanie czystych składników leków naturalnych i ich charakterystyka w celu zapewnienia możliwości standaryzacji preparatów leczniczych i produktów dietetycznych.

D. Zastosowanie polimerów hydrofilowych pochodzenia naturalnego jako nośników substancji leczniczej w postaci hydrożeli oraz kserożeli.

E. Nośniki leków oparte na agregacyjnych postaciach lipidów.