

Parnowska, Wanda

Charakterystyka naukowego dorobku Instytutu Leków (1951-2001)

Analecta 11/1-2(21-22), 155-250

2002

Artykuł umieszczony jest w kolekcji cyfrowej Bazhum, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych tworzonej przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego.

Artykuł został zdigitalizowany i opracowany do udostępnienia w internecie ze środków specjalnych MNiSW dzięki Wydziałowi Historycznemu Uniwersytetu Warszawskiego.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

Wanda Parnowska
emer. prof. Instytut Leków

CHARAKTERYSTYKA NAUKOWEGO DOROBKU INSTYTUTU LEKÓW* (1951–2001)

CZĘŚĆ OGÓLNA

Trochę historii

Lata 1951–1970

Projekt utworzenia instytucji naukowej odpowiedzialnej za jakość leków stosowanych w polskim leczeniu i równocześnie rozwijającej badania naukowe w tej dziedzinie powstał w roku 1951. W latach wcześniejszych, w okresie II Rzeczypospolitej, niektóre funkcje w tym zakresie pełnił Państwowy Instytut Farmaceutyczny, a potem Dział Chemii Państwowego Zakładu Higieny [Ryc. 1.]. II-ga wojna światowa, co oczywiste, brutalnie przerwała te prace. Wznowienie ich w roku 1945 okazało się dalece niewystarczające wobec aktualnych problemów i rozwoju leczenia, a sytuacja dojrzała do generalnych rozwiązań, gdyż w styczniu 1951 r. Sejm Ustawodawczy PRL przyjął ustawę o środkach farmaceutycznych i odurzających oraz artykułach sanitarnych. Ten akt prawny stanowił podstawę i obligował do ujednolicenia i unowocześnienia zagadnień związanych z badaniami naukowymi i oceną jakości leków w Polsce.

* W momencie tworzenia tego materiału nie były znane dalsze losy Instytutu Leków. Dziś już wiadomo, że Instytut Leków został zlikwidowany rozporządzeniem Ministerstwa Zdrowia w dniu 1 października 2002 r.

W związku z tym przygotowana rozprawa jest materiałem historycznym i stała się rodzajem podsumowania działalności naukowej Instytutu Leków w okresie 50-ciu lat jego istnienia i pracy.

Autorka



Ryc. 1

I tak w roku 1951 Rada Ministrów zleciła Ministrowi Zdrowia utworzenie samodzielnej placówki naukowo-badawczej działającej w tej dziedzinie. Na pełnomocnika Rządu ds. organizacji został powołany czołowy polski farmakolog, profesor Wydziału Lekarskiego UW, Piotr Kubikowski [Ryc. 2.].

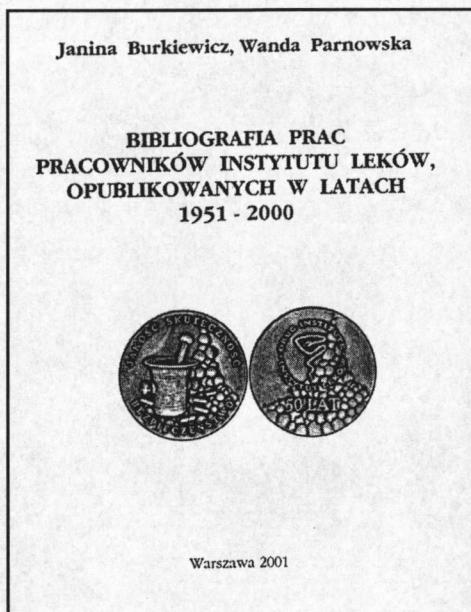
Instytucja ta w styczniu 1952 roku uzyskała nazwę Instytutu Leków. Już jednak w roku 1951 pełnomocnik rządu budował jej zręby, zatrudniał pracowników i tworzył jej model organizacyjny i merytoryczny. Dlatego też rok 1951 należy uznać za rok powstania Instytutu Leków, choć nie nosił on jeszcze wtedy swej późniejszej nazwy.

Jako zasadnicze zadanie powierzono Instytutowi inicjowanie i prowadzenie badań naukowych, związanych z wprowadzaniem nowych leków oraz kontrolę ich jakości. Funkcja ta pozostała aktualna do dziś, choć w ciągu wielu późniejszych lat ulegała różnym modyfikacjom, znacznie poszerzającym zakres wyznaczony przez te pierwsze sformułowania. Dewizą Instytutu Leków stało się hasło: „O skuteczność i bezpieczeństwo leków”. Dewiza ta towarzyszyła pracy Instytutu przez następne 50 lat i stała się jego logo.

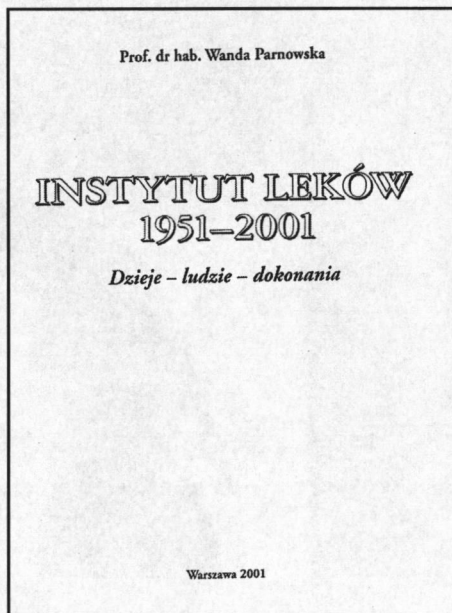
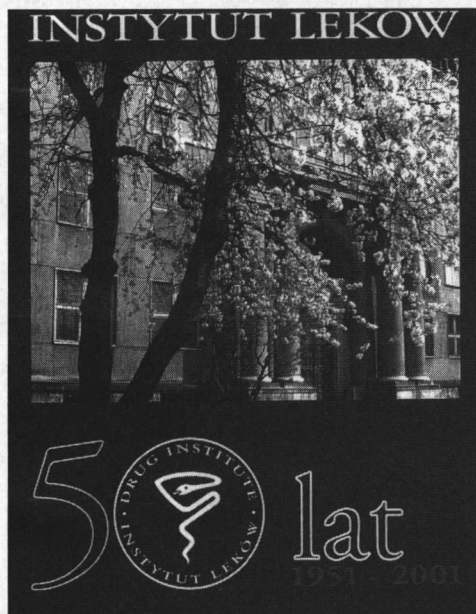
Było oczywiste, że kontroli jakości leków będą towarzyszyły równolegle prowadzone badania naukowe związane tematycznie z problemami produkcji, kontroli i stosowania preparatów farmaceutycznych. Jak się okazało, prace badawcze w tym zakresie dotyczyć miały różnych dziedzin wiedzy związanych z naukami chemicznymi, biologicznymi i w szerokim pojęciu z problematyką medyczną. Na przestrzeni minionych 50-ciu lat Instytut Leków prowadził aktywną i ożywioną działalność naukową wynikającą z potrzeb produkcji, badań



Ryc. 2 Prof. dr hab. Piotr Kubikowski, farmakolog,
dyrektor Instytutu Leków w latach 1951–1970.



Ryc. 3



Ryc. 4

jakości leków, a także z potrzeb lecznictwa w dziedzinie stosowania preparatów farmaceutycznych. Badania te przyczyniły się w wielu przypadkach do rozszerzenia wiedzy w różnych obszarach nauki, w niektórych stawały się okazją do powstania nowych specjalności naukowych. Wielkość tej pracy może być wyrażona choćby liczbą publikacji i uzyskanych stopni naukowych. Bibliografia tych prac została opublikowana w opracowaniu liczącym 548 stron, zamieszczonym w „Biuletynie Instytutu Leków” w roku 2001, roku 50-lecia działalności [1]. W tym samym roku została opracowana monografia obrazująca dorobek półwiecza pracy Instytutu uwzględniający dokonania naukowe jak i zawodowe, a także pokazująca ludzi tworzących kształt Instytutu [2] [Ryc. 3.] [Ryc. 4.].

W czasie 50-ciu lat pracownicy Instytutu Leków opublikowali około 3000 prac w naukowych czasopismach periodycznych krajowych i zagranicznych, wydali ponad 70 książek i monografii. 80 osób uzyskało stopień doktora, 19 osób wykonało prace habilitacyjne, a 14 osób uzyskało tytuł naukowy profesora [1].

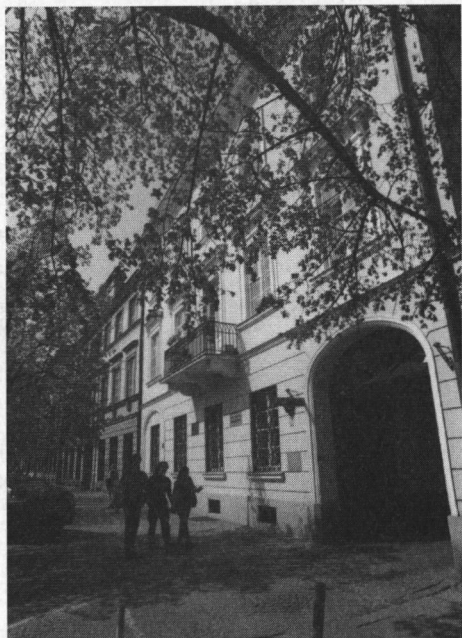
Organizowany w roku 1951 Instytut opierał się na kadrach, lokalu i wyposażeniu powstałych po roku 1945 działów Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie i Łodzi. Równocześnie jednak już w roku 1951 zatrudniano nowych pracowników, w znacznej części absolwentów wydziałów farmacji. W końcu roku 1951 Instytut tworzony przez prof. Kubikowskiego zatrudniał ponad 100 pracowników (37 własnych i 64 przejętych z PZH) w tym 58 z wyższym wykształceniem.

W początkowej fazie organizacji i działalności Instytut Leków funkcjonował w dwóch miastach: Warszawie [Ryc. 5.] i Łodzi. Ta sytuacja trwała potem długie lata, bo dopiero w roku 1968 Instytut uzyskał siedzibę, w której pomieściły się wszystkie jego jednostki [Ryc. 6.].

Poza problemem lokalowym, drugą najważniejszą sprawą było tworzenie kompetentnej kadry pracowników. W momencie powstania Instytut rozporządzał 64 pracownikami PZH, ponad połowa z nich miała wieloletnie doświadczenie analityczne. Kadra z Działu Chemii PZH stała się trzonem merytorycznym i jej zasługi w momencie organizacji Instytutu, zwłaszcza w dziedzinie badań chemicznych, były ogromne. Zapewniła ona ciągłość pracy dawnego i nowego, powiększającego się zespołu oraz umożliwiła szkolenie nowo przyjmowanych pracowników.

Bo rok 1951 to, jak wspomniano wyżej, rok przyjmowania wielu ludzi do pracy. Często byli to absolwenci uczelni warszawskich, w większości wydziałów farmaceutycznych, dla których była to pierwsza praca po dyplomie. Warto wspomnieć, że dla części tych młodych osób Instytut Leków stał się jedynym miejscem pracy, z którego po latach odchodzili na emeryturę.

W początkowej fazie istnienia na plan pierwszy w 4 istniejących zakładach doświadczalnych wysuwało się zagadnienie organizacji badań kontrolnych leków stosowanych w polskim lecznictwie. Badania te objęły zarówno leki krajowe, jak



Ryc. 5. Siedziba Instytutu Leków przy ul. Długiej 16



Ryc. 6. Ostatnia siedziba Instytutu Leków przy ul. Chełmskiej 30/34

i importowane. Badane były nie tylko leki fabryczne, ale również recepturowe oraz surowce farmaceutyczne. Prowadzono badania chemiczne, biologiczne i farmakologiczne w 4-ch istniejących zakładach doświadczalnych.

Ten zakres badań wymagał ogromnej pracy i zaangażowania w opracowywanie metod analitycznych zarówno w pionie chemicznym, jak i biologicznym, szkolenia personelu, zaopatrzenia zakładów doświadczalnych w niezbędną aparaturę i odczynniki. Zwłaszcza dwa ostatnie zadania były bardzo trudne w realizacji, przede wszystkim z powodu warunków ekonomicznych, w jakich w owym okresie pozostawał kraj. Należy pamiętać, że były to lata trudnej odbudowy po zniszczeniach wojennych, co oczywiście rzutowało na trudności we wszystkich dziedzinach życia, w tym również w dziedzinie zdrowia i nauki. Łącznie z tym jednak towarzyszył niezwykle nastrój społeczeństwa, które gotowe było ponosić koszty odbudowy.

W roku 1952 uchwałą Rady Ministrów został powołany formalnie Instytut Leków podległy ministrowi zdrowia (Uchwała nr 393 Rady Ministrów z dnia 14 maja 1952 r. na podstawie Ustawy z 15 grudnia 1951 r. o szkolnictwie wyższym i pracownikach nauki – Dz. U.R.P. nr 6 z 1952 roku poz. 38). Uchwała weszła w życie z mocą od 1 stycznia 1952 r. Na jej podstawie został Instytutowi Leków nadany Statut precyzujący jego prawa i obowiązki (Mon. Pol. nr A-44 z 1952 roku poz. 622 wraz z załącznikiem).

Okres pierwszego dziesięciolecia Instytutu Leków charakteryzował się powstawaniem dużej liczby nowych komórek organizacyjnych, zarówno doświadczalnych, jak i merytoryczno-administracyjnych. Poza istniejącymi zakładami chemicznymi i biologicznymi, w roku 1953 została utworzona Sekcja Badań Klinicznych, której zadaniem miało być organizowanie takich badań w kontakcie z klinikami. Badaniami miały być objęte nie znane jeszcze w Polsce leki zagraniczne i polskie. Badania kliniczne były obowiązkowe także dla niektórych leków zgłaszanych do rejestracji.

W grudniu 1953 roku na polecenie Ministra Zdrowia została powołana przy Instytucie Komisja Oceny Jakości Leków. Zadaniem Komisji było opiniowanie leków zgłaszanych do rejestracji pod względem jakości i celowości ich stosowania. Badania analityczne leków wykonywane były w zakładach Instytutu. W skład Komisji wchodził profesorowie prezentujący różne specjalności medyczne. Pierwszym przewodniczącym został znany farmakolog, prof. dr hab. J. Supniewski.

W latach pięćdziesiątych i na początku lat sześćdziesiątych powstały nowe działy pracy doświadczalnej w Instytucie Leków. W roku 1954 utworzona została Pracownia Materiałów Stomatologicznych. Dział ten stanowił początek utworzonego w roku 1968 Zakładu Materiałów Medycznych. Zakład wkrótce stał się samodzielną jednostką, nie mającą nigdzie odpowiednika, orzekającą o jakości materiałów medycznych i tworzącą sztucznych stosowanych w medycynie i farmacji.

W latach 50-tych powstaje także w Instytucie Pracownia Syntez, przekształcona w roku 1955 w Zakład Nowych Leków. Kierownikiem tej jednostki został profesor dr hab. Stanisław Biniecki, człowiek wielkiej wiedzy, twórca nowych leków.

Także w roku 1955 zaczął być wydawany Biuletyn Instytutu. Wydawnictwo to istnieje do dziś. W ciągu ponad 40 lat zmieniała się jego zawartość treściowa i postać edytorska. Początkowo był wydawany w formie powielonych maszynopisów. Biuletyn Instytutu Leków był dawniej i obecnie jest bardzo wartościowym źródłem informacji merytorycznych, dotyczących zagadnień naukowych i kontrolnych leków; stał się również kroniką życia Instytutu i najważniejszych zdarzeń w ciągu wielu lat.

W latach pięćdziesiątych rozwinęła się także działalność biblioteki. Początek zbiorów stanowiły pozycje przejęte od Państwowego Zakładu Higieny.

Lata pięćdziesiąte w Instytucie charakteryzowały się powstawaniem kolejnych, nowych działów doświadczalnych. Zmiany dyktowało życie. Zwiększenie wymagań jakości leków powodowało rozszerzenie badań analitycznych. Zwiększał się też asortyment i postaci badanych leków. Z tych powodów w roku 1957 został nadany Instytutowi nowy Statut, uwzględniający powstanie nowych komórek organizacyjnych. W tych latach został utworzony Zakład Leków Galenowych. W roku 1958 Pracownia Kontroli Biologicznej Antybiotyków, pracująca do tej pory w PZH, przeszła formalnie i lokalizacyjnie do Instytutu Leków. Wraz z przejściem przez Instytut kontroli antybiotyków i zwiększającym się równocześnie wymogiem badań czystości preparatów, powstała konieczność powołania pracowni, która zajęłaby się ich badaniami fizycznymi i chemicznymi.

W roku 1960 uruchomiona produkcja leków izotopowych postawiła przed Instytutem Leków konieczność utworzenia działu, który zająłby się badaniami i kontrolą tej grupy preparatów. Z utworzeniem działu wiązało się szkolenie zespołu pracowników w tej unikalnej w owych latach dziedzinie. Badania leków izotopowych zaczęto wykonywać w Instytucie Badań Jądrowych w Świerku pod Warszawą. Ta sytuacja lokalizacyjna przetrwała do dnia dzisiejszego.

Na początku lat sześćdziesiątych powstał jeszcze jeden nowy dział doświadczalny. W roku 1962 dyrektor Piotr Kubikowski powołał Pracownię Badań Jakości Leków, dotychczas badanych w Państwowym Zakładzie Higieny, a w roku 1975 przekształconą, na skutek bardzo szerokiego zakresu wykonywanych prac, w Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej.

Omawiane lata pięćdziesiąte charakteryzowały się także powoływaniem w Instytucie jednostek niedoświadczalnych, ale o działalności merytorycznej. Jako przykład można wymienić Dział Metodyczno-Organizacyjny. Zadaniem tej jednostki było utrzymanie łączności z zakładami i pracowniami Instytutu, organizowanie współpracy z ministerstwem zdrowia, a także planowanie i sprawozdawczość naukowa oraz organizacja konferencji naukowych i zjazdów. Ponadto

Dział Metodyczno-Organizacyjny organizował posiedzenia Rady Naukowej i komisji działających w Instytucie.

Instytut Leków w omawianym okresie pełnił także funkcje zewnętrzne. W roku 1959 powierzono Instytutowi opiekę nad rejonowymi laboratoriami kontrolnymi i wojewódzkimi laboratoriami analitycznymi. Opieka polegała na nadzorze metodyczno-naukowym, wizytacjach kontrolnych i szkoleniu personelu laboratoriów.

Jesienią 1959 roku rozpoczął się w Instytucie pierwszy, 10-ciomiesięczny kurs dla farmaceutów z zakresu analizy chemicznej. Sygnowany przez Katedrę Farmacji Studium Doskonalenia Lekarzy kurs odbywał się w zakładach Instytutu Leków i prowadzony był przez pracowników Instytutu. W pierwszym okresie były to szkolenia z zakresu analizy chemicznej i farmakologii, później organizowane kursy obejmowały również inne dziedziny, np. analizę leku roślinnego, analizę mikrobiologiczną i inne. Prowadzone szkolenia obejmowały wykłady, zajęcia praktyczne i były zakończone kolokwium.

Lata pięćdziesiąte i początki lat sześćdziesiątych to okres wyętej budowy struktury organizacyjnej Instytutu Leków, odpowiadającej bieżącym potrzebom w zakresie kontroli i badań leków. Był to także czas powiększania się zespołu pracowników, czas ich szkolenia i przygotowania do prac prowadzonych w tak szerokim zakresie. Instytutowi potrzebna była kadra o różnym wykształceniu kierunkowym. Zatrudniano farmaceutów, lekarzy medycyny i weterynarii, biochemików i chemików, biologów. Instytutowi niezbędna była także kadra techniczna i wykonująca prace administracyjne. Pod koniec omawianego okresu w Instytucie Leków pracowało łącznie ponad 200 osób, w tym około 40% z wyższym wykształceniem.

Należy zdawać sobie sprawę, w jak trudnym okresie odbywała się ta wielka praca. Warunki ówczesnego życia wpływały w sposób oczywisty na możliwości realizacyjne zadań Instytutu. Ówczesne odcięcie od ośrodków naukowych w Europie, brak dostępu do światowej literatury fachowej, brak funduszy na zakup nowoczesnej aparatury – wszystko to powodowało określone trudności w realizacji prac Instytutu. Mimo to udało się zbudować zręby instytucji, która mogła już sprostać oczekiwaniom zadaniom w zakresie kontroli i badań naukowych. Utworzony w tamtych latach model organizacyjny, wzbogacony oczywiście w późniejszych latach o nowe elementy i ulegający pewnym przekształceniom, przetrwał do dni współczesnych.

Lata sześćdziesiąte

Następne dziesięciolecie charakteryzowało się pewną stabilnością struktury organizacyjnej. Nie powstawały tak szybko nowe jednostki, obserwowano się jednak przekształcanie i rozszerzanie już istniejących zakładów i działów w związku

z rozszerzaniem zakresu prac. Pracownicy zmieniali się w zakłady zatrudniające większą liczbę pracowników, inne już istniejące zakłady rozwijały się i powiększały. Przykładem takich przemian może być połączenie w roku 1968 dwóch pracowników: Kontroli Biologicznej i Kontroli Chemicznej Antybiotyków w jeden Zakład Antybiotyków.

Były to także lata kształcenia kadry, uzyskiwania stopni naukowych. Młodzi magistrzy stawali się doktorami, starsi robili habilitacje, a także uzyskiwali tytuł naukowy profesora. Wiele tematów naukowych dysertacji doktorskich i habilitacyjnych rodziło się w toku pracy bieżącej. Instytut w tych latach brał żywy udział w badaniach naukowych wykonywanych w ramach centralnie planowanych problemów rządowych i resortowych. Niektóre tematy, a także problemy pracy kontrolnej, stawały się inspiracją dla rozwiązywania problemów i badań, które służyć miały w przyszłości formalnemu rozwojowi naukowemu pracowników.

Wielką zasługę w rozwoju naukowym kadry Instytutu miała pierwsza dyrekcja. Prof. Kubikowski popierał i pomagał w realizacji pojawiających się w tych latach możliwości nielicznych staży zagranicznych, otrzymywania stypendiów, udziału w zjazdach i kongresach. Wyjazdy i podróże, początkowo ograniczone do krajów ościennych, powoli zaczęły się zmieniać w dłuższe pobyty w renomowanych ośrodkach naukowych w Europie i Stanach Zjednoczonych. W końcu lat sześćdziesiątych mieliśmy stypendystów w Instytucie Pasteura w Paryżu, w ośrodkach uniwersyteckich w USA i innych.

Ludzie z tych wyjazdów wracali wzbogaceni wielorako, nie tylko poprzez wykonanie określonych prac badawczych, ale poprzez nawiązanie kontaktów personalnych, zobaczenie innych krajów, poznanie innej kultury. To poszerzenie widzenia rzutowało potem pozytywnie na pracę w kraju, pomagało nie tylko rozwiązywać problemy bieżące, ale również pozwalało poznać życie na świecie.

Rozbudzały się ambicje osobiste, aby zdobywać stopnie naukowe. W Instytucie panowała dobra atmosfera do prowadzenia badań naukowych. Czasy w kraju były dalej trudne, ciągle nie było pieniędzy, Instytut dalej miał bardzo trudne warunki lokalowe, walczył o nowoczesną aparaturę, ale ludzie mieli dużo zapału, aby poprzez pracę w Instytucie tworzyć również podstawy do wewnętrznego bogacenia własnego życia.

Pracujący od roku 1962 na stanowisku wicedyrektora prof. Bogusław Borkowski – a po odejściu prof. Kubikowskiego – wieloletni dyrektor Instytutu Leków, walczył przyczynił się do stworzenia takiego klimatu. W latach sześćdziesiątych doktoraty uzyskały 24 osoby. Prof. Borkowski był dobrym duchem tych prac [Ryc. 7.]. Potem działania te kontynuował prof. Andrzej Danysz, [Ryc. 8.], ale bardzo ważne były początki i stworzenie odpowiedniej atmosfery.

Był to czas startu na drodze naukowej wielu pracowników Instytutu. Droga ta miała potem swój ciąg dalszy. Część pracowników po doktoracie habilitowała

się, a kilku uzyskało tytuł naukowy profesora. Są w Instytucie 3 osoby, które właśnie tu przeszły całą swoją drogę zawodową i naukową, od absolwenta jeszcze przed dyplomem lub magistra, do tytułu naukowego profesora (prof. Witold Wieniawski, prof. Wanda Parnowska i prof. Wiesław Kobyłecki). Kilka innych uzyskało doktoraty i habilitacje (doc. Teresa Kaniewska, doc. Julia Tyfczyńska, doc. Irena Wilczyńska-Wojtulewicz, doc. Jadwiga Tautt, doc. Krystyna Myszkowska, doc. Elżbieta Anuszevska).



Ryc. 7. Prof. dr Bogusław Borkowski,
farmakognosta, następca prof Kubikowskiego,
dyrektor Instytutu Leków
w latach 1970–1980.



Ryc. 8. Prof. dr hab. Andrzej Danysz,
farmakolog,
dyrektor Instytutu Leków
w latach 1984–1991.

Gdy w roku 1970 prof. Borkowski, po odejściu prof. Kubikowskiego na emeryturę, został dyrektorem Instytutu Leków, kontynuował swoje działania w zakresie podwyższania kwalifikacji pracowników Instytutu. W latach siedemdziesiątych dalszych kilkanaście osób uzyskało stopień naukowy doktora.

Lata 1970–1980

Lata siedemdziesiąte to okres dyktury prof. Bogusława Borkowskiego i równocześnie kontynuacja jego wizji Instytutu, którą utrzymywał przez poprzednie 8 lat na stanowisku wicedyrektora do spraw działalności podstawowej. Lata te, choć

trudne ekonomicznie, charakteryzowały się jednak rozwojem Instytutu; poszerzał się zarówno zakres prac kontrolnych, jak i badawczych oraz, co wspomniano wyżej, następował dalszy rozwój naukowy pracowników. Wtedy wreszcie otworzyły się możliwości stypendialne i szkoleniowe za granicą. Podpisywane w owym czasie przez Ministerstwo Zdrowia umowy naukowo-kulturalne z krajami Europy Zachodniej i USA zawierały różne propozycje szkoleniowe dla placówek naukowo-badawczych resortu zdrowia. Docierały one również do Instytutu Leków i wielu jego pracowników wyjeżdżało w tym czasie na dłuższe lub krótsze stypendia. Przyjeżdżali wzbogaceni o wiedzę, która podnosiła poziom i rozszerzała zakres pracy Instytutu, a równocześnie często stanowiła podstawę uzyskiwania nowych kwalifikacji i stopni naukowych. W latach siedemdziesiątych kilkanaście osób uzyskało stopień doktora. Kształciliśmy także osoby z innych krajów, np. w Zakładzie Farmakologii pod opieką i promotorstwem prof. Danysza uzyskały doktorat 2 osoby z Egiptu.

Wielu kierowników zakładów Instytutu uzyskało w tych latach stopień doktora habilitowanego i tak 7 osób znalazło się w grupie samodzielnych pracowników nauki, jedna uzyskała tytuł profesora nadzwyczajnego (prof. Andrzej Danysz), jedna zwyczajnego (prof. Bogusław Borkowski). Niewątpliwie ta owocna dekada rozpoczęła się już w latach sześćdziesiątych, co jest wielką zasługą dwóch poprzednich dyrektorów: naczelnego – prof. Kubikowskiego i wicedyrektora – prof. Borkowskiego. W dekadach lat następnych przyszło zbierać owoce poprzednich starań.

Pewne otwarcie na świat, jakie nastąpiło w omawianym okresie spowodowało także wyjazdy niektórych pracowników na stanowiska ekspertów w międzynarodowych organizacjach, zajmujących się zagadnieniami zdrowia (prof. Witold Wieniawski – WHO w Genewie) lub na kontrakty merytoryczne w krajach pozaeuropejskich (dr Roman Danielak – Nigeria). W latach sześćdziesiątych zrealizowano jeden taki wyjazd – doc. dr Jana Venuleta, kierownika Zakładu Farmakologii, do Damaszku. Niewątpliwie sytuacje takie zwiększały prestiż Instytutu na zewnątrz. Powstały również sprzyjające okoliczności do czynnej pracy w międzynarodowych federacjach naukowych. Kontakty wtedy zawarte są aktualne do dziś i przyczyniły się do rozwoju pewnych działów pracy w Instytucie (np. członkostwo i udział od 1970 r. w pracach Komisji Mikrobiologicznej Międzynarodowej Federacji Farmaceutycznej FIP prof. Wandy Parnowskiej).

Niezależnie od podróży Instytut tętnił w tych latach codzienną pracą i rozszerzał jej zakresy. Samodzielna Pracownia Badania Jałowości stała się Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej. Powstał także Ośrodek Badania Ubocznych Działań Leków, stając się początkiem obecnie istniejącego Centrum Farmakoepidemiologii. W zakresie zagadnień rejestracji Instytut rozwinął swoje działania organizacyjne w dziedzinie przedklinicznej i klinicznej oceny leków.

W tych latach różne dziedziny życia w kraju były centralnie sterowane. Dotyczyło to także nauki. Formułowano tematy i problemy resortowe i rządowe również w dziedzinie ochrony zdrowia. Instytut Leków włączał się w te badania zarówno w dziedzinie prac podstawowych, jak i stosowanych.

Głównym zagadnieniem były problemy wynikające z kontroli leków. Zwiększone wymagania w ocenie jakości leków powodowały opracowywanie nowych metod. W dziedzinie chemii rozwijała się analiza instrumentalna. W badaniach biologicznych opracowywano nowe testy bezpieczeństwa przy stosowaniu leków. Powstała także nowa specjalizacja z zakresu mikrobiologii: badania skażeń leków i ocena ich czystości mikrobiologicznej. W zakres badań mikrobiologicznych, poza lekami, weszły środki dezynfekcyjne, konserwujące i ocena ich działania przeciwbakteryjnego. Prace były prowadzone w ścisłym powiązaniu z zespołami międzynarodowymi, zajmującymi się tymi problemami, np. Federacją Farmaceutyczną – FIP.

Rozszerzył się także zakres analizy materiałów medycznych obejmując ocenę nowszych materiałów z tworzyw sztucznych oraz materiały stomatologiczne. Zakład brał udział w badaniach w ramach Centralnego Programu Rozwojowego zajmując się problematyką metod oceny wyrobów przeznaczonych do pozostawiania w kontakcie z tkankami organizmu. Podobnie też rozwinął się zakres pracy Zakładu Leków Izotopowych w ocenie jakości radiofarmaceutyków stosowanych w polskim leczeniu, co umożliwiło włączenie się w program rządowy: „Zwalczanie chorób nowotworowych”.

Zasięg tematów prac Instytutu zmienił się także znacznie w zakresie witamin. Wprowadzona w roku 1972 technika badań *in vitro* metodą hodowli tkankowych umożliwiła prowadzenie badań leków na poziomie komórkowym. Technika ta pozwoliła na podjęcie badań nad udziałem witamin w procesie nowotworowym oraz badań nad mutagennością niektórych leków. Prace te zostały włączone do programu rządowego: „Zwalczanie chorób nowotworowych” i zaowocowały dużą liczbą doktoratów pracowników Zakładu Witamin.

W opracowywanie problemów rządowych i resortowych włączony był szeroko Zakład Farmakologii. Prace zorganizowane w latach siedemdziesiątych przez ówczesnego kierownika zakładu, prof. Andrzeja Danysza, kontynuowane były z powodzeniem w następnej dekadzie, gdy prof. Danysz był dyrektorem Instytutu. Były to problemy mechanizmów działania i losów leków w ustroju, a także związane ściśle z zagadnieniami kontroli problemy ubocznych i niepożądanych działań leków. Badania te znalazły się jako udział Instytutu w problemach rządowych: „Zwalczanie Chorób Nowotworowych” oraz „Zapobieganie i zwalczanie chorób krążenia”. W badaniach mechanizmu leków szczególnie interesujące wyniki zakład miał w zakresie badań transportu membranowego leków i celowanej farmakoterapii.

Z nowych, interesujących problemów naukowo-badawczych w dziedzinie biologii należy jeszcze wymienić rozpoczęte w tym czasie i potem kontynuowane prace Zakładu Antybiotyków z zakresu mechanizmu plazmidowej oporności antybiotyków, a także rozwijanie problemów związanych z lekiem roślinnym w Zakładzie Leków Galenowych.

Lata siedemdziesiąte w Instytucie Leków były trudne ekonomicznie, ale mimo to charakteryzowały się dalszym rozwojem Instytutu i jego pracowników. Tworzyło się nowe oblicze Instytutu w momencie, kiedy jego zręby stały się już mocną podstawą dla rozszerzanej ciągle działalności, następował rozwój naukowy personelu i początki kontaktów ze światem. Czas ten zaowocował wielu publikacjami naukowymi, w tym także edycjami książkowymi.

Lata 1980–1990

W latach 1981–1982 dyrektorem Instytutu Leków został, po odejściu prof. Borkowskiego, prof. dr hab. Edmund Szyszko. Wywodził się z naszego grona, był wieloletnim kierownikiem Zakładu Chemii Analitycznej. Z wykształcenia farmaceuta, nosił w sobie piękne tradycje rodzinne tego zawodu [Ryc. 9.].

Prof. Szyszko szczególnie specjalizował się w polarografii. Wieloletnie kierowanie Zakładem Chemii Analitycznej Instytutu Leków zaowocowało rozwojem metod instrumentalnych, wykorzystywanych w analizie leków i wysokim poziomem wykonywanych w Zakładzie badań. Naturalnym wydawało się powierzenie mu w roku 1981 stanowiska dyrektora Instytutu. Niestety, nie dana mu była praca na tym miejscu oraz realizowanie celów i działań Instytutu. Już w rok później nieuleczalna choroba zabrała go przedwcześnie z naszego grona. Miejsce jego w roku 1984 zajął prof. dr hab. Andrzej Danysz.

Lata osiemdziesiąte, obejmujące w większości okres jego dyrektury (1984–1991), to czas szczególnie trudny dla kraju, czas stanu wojennego i lata kryzysu bezpośrednio po jego zniesieniu. Oczywiście jest, że był to również czas niełatwy dla Instytutu Leków, bo ograniczany różnymi obiektywnymi czynnikami. Mimo to w tym okresie Instytut miał wiele osiągnięć, zarówno w zakresie działalności kontrolnej, jak i naukowej. W tym czasie wprowadzono zmiany organizacyjne. Prof. Danysz powołał dwóch wicedyrektorów: do spraw działalności naukowej (prof. Witold Wieniawski) i kontroli jakości leków (prof. Wanda Parnowska). Wicedyrektorem do spraw administracyjnych był Wojciech Motylewski. Podział ten miał na celu, poza innymi, podniesienie znaczenia prac kontrolnych w Instytucie, zarówno od strony społecznej, jak merytorycznej. Wyodrębnienie tych zagadnień inspirowało do przeprowadzenia analiz, a potem syntezy wyników badań ocenianych środków farmaceutycznych. To w tym czasie co roku zaczęła się ukazywać publikowana w „Biuletynie Instytutu Leków”



Ryc. 9. Prof. dr hab. Edmund Szyszko,
chemik analityk,
dyrektor Instytutu Leków
w latach 1981–1982.



Ryc. 10. Prof. dr hab. Aleksander P. Mazurek,
farmaceuta i fizyk,
dyrektor Instytutu Leków
w latach 1991–2001.

i referowana na Radach Naukowych, analiza merytoryczna jakości leków stosowanych w polskim leczeniu wraz z informacją o najczęstszych powodach dyskwalifikacji różnych grup preparatów. Materiały te stawały się często inspiracją do kontaktów z producentami, zmian w procesie wytwarzania. Niektóre dane służyły też do formułowania prac naukowo-badawczych wykonywanych w Instytucie, a także we współpracy z zainteresowanymi instytucjami z zewnątrz. Analizy merytoryczne jakości leków były przysyłane do ministerstwa zdrowia i mogły służyć jako wartościowe informacje dla osób odpowiedzialnych za sprawy leczenia. Taka działalność niewątpliwie przyczyniała się do umocnienia autorytetu merytorycznego jednostki odpowiedzialnej za jakość leków stosowanych w polskim leczeniu.

Mimo bardzo trudnych warunków ekonomicznych panujących w kraju, Instytut wzbogacił się w bardzo drogą i nowoczesną aparaturę (np. chromatografia gazowa, HPLC), co dawało możliwość rozwijania nowoczesnych technik z zakresu analizy instrumentalnej i wykonywania precyzyjnych analiz chemicznych leków, zgodnie z najwyższymi aktualnymi wymogami światowymi.

Na poziom prac kontrolnych w latach osiemdziesiątych miał wpływ rozwój technik badawczych w zakresie oceny skuteczności działania leków oraz wprowadzanie parametrów dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania (ocena różnych niepożądanych lub niedopuszczalnych działań ubocznych). Równocześnie wszystkie te prace podwyższały kwalifikacje i kompetencje personelu Instytutu, który stawał się wysoko wyspecjalizowanym zespołem. To w tym czasie w Instytucie mieściły się dwa Krajowe Zespoły Specjalistyczne: Krajowy Zespół Specjalistyczny ds. Farmacji i Zespół ds. Farmakologii Klinicznej i Racjonalizacji Farmakoterapii. Kierownikami ich byli pracownicy Instytutu.

Równie żywo rozwijała się w tym czasie działalność naukowo-badawcza. Prof. Danysz, z wykształcenia lekarz medycyny i mający z tym środowiskiem, co oczywiste, żywe kontakty naukowe, przybliżył problemy pracy Instytutu Leków środowisku medycznemu a farmaceutów pracujących w Instytucie zainteresował problemami badawczymi o profilu medycznym. Ta forma pewnej integracji zaowocowała kontynuacją udziału Instytutu w badaniach objętych programami rządowymi: „Zwalczanie chorób nowotworowych” (temat: „Metody oceny leków przeciwnowotworowych”) i „Zapobieganie i zwalczanie chorób układu krążenia”.

W latach osiemdziesiątych w powiązaniu z programem dotyczącym układu krążenia Instytut prowadził temat kierunkowy: „Leki kardiologiczne” i organizował liczne konferencje na tematy interesujące zarówno środowisko medyczne, jak i farmaceutyczne.

Podobnie jak w poprzednich okresach działalności głównym tematem prac było, konieczne z punktu widzenia kontroli, opracowanie i unowocześnienie metod analitycznych (chemicznych i biologicznych) służących ocenie leku, prowadzonej na właściwym, wysokim poziomie. W roku 1986 Pracownia Fizykochemiczna została przekształcona w Zakład Analizy Fizykochemicznej. Rozwijane były szerzej niż przedtem badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków, a także mechanizmów ich działania. Przykładem mogą być prowadzone badania biofarmaceutyczne, interakcji leków, losów leków w ustroju z uwzględnieniem ich farmakokinetyki i dostępności biologicznej. Interesowano się także wpływem leków na zmienione chorobowo czynności ustroju i kontynuowano rozpoczęte wcześniej w Zakładzie Leków Witaminowych badania mutagenności leków. Nie mając zaplecza klinicznego Instytut Leków współpracował z klinikami Akademii Medycznych w wielu miastach oraz w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego.

W omawianym okresie Instytut i jego pracownicy uczestniczyli w wielu konferencjach w kraju i za granicą. Oczywiście jest, że sytuacja ta wpływała na osobisty rozwój naukowy personelu Instytutu. Tytuł naukowy profesora zdobyło 6 pracowników, ponadto kilka osób uzyskało stopień doktora habilitowanego oraz stopień doktora.

Prace doświadczalne publikowano w czasopismach krajowych i zagranicznych, poglądowe ukazywały się głównie w kraju. Pojawiały się również publikacje książkowe, podręczniki, monografie. Instytut Leków, jak w poprzednich okresach, uczestniczył żywo w pracach Farmakopei Polskiej i przygotowywał specjalistyczne monografie.

Nie zaniedbano także działalności szkoleniowej i edukacyjnej. W Instytucie odbywały się szkolenia w ramach specjalizacji podyplomowych, pracownicy Instytutu prowadzili wykłady w Centrum Szkolenia Podyplomowego i w innych ośrodkach. Profesor Danysz rozwijał działalność popularyzatorską i pedagogiczną.

Trzeba pamiętać, że lata osiemdziesiąte w kraju były wyjątkowo trudne, był to przecież czas stanu wojennego i głębokiego kryzysu okresu bezpośrednio po nim. Trudno było żyć, trudno pracować. Mimo to, w takim właśnie czasie Instytut Leków zanotował na swoim koncie wiele pozytywów i osiągnięć.

Lata 1990–2000

W latach dziewięćdziesiątych w historii naszego kraju zaszły głębokie transformacje ustrojowe, społeczne i ekonomiczne, które wpłynęły na życie kraju we wszystkich dziedzinach. Oczywiście jest, że również duże zmiany zaszły w modelu pracy Instytutu Leków. Zmiany te dyktowały potrzeby życia oraz zwiększone wymogi oceny jakości leków. Były wyrazem naszego otwarcia na świat, naszej chęci dorównania analogicznym jednostkom, działającym w rozwiniętych krajach Europy i USA.

W tych latach Instytut Leków znalazł się w innej, korzystniejszej sytuacji, realizacja wielu pomysłów okazała się możliwa. Instytut zmienił swoje oblicze zewnętrzne. Laboratoria i biura stały się bardziej nowoczesne, Instytut został skomputeryzowany. Publikowano w tych latach wiele prac w czasopismach zagranicznych o wysokim „impact factor”. Rozwijano nowe techniki badawcze korzystając z nowoczesnej, często unikalnej aparatury. Lata 90-te to okres dyktury prof. dr hab. Aleksandra Pawła Mazurka [Ryc. 10.].

W latach dziewięćdziesiątych rozszerzył się nasz kontakt z krajem i ze światem. Pracownicy Instytutu częściej niż dawniej wyjeżdżali na kongresy i sympozja krajowe i zagraniczne, referowali swoje prace i mieli okazję do skonfrontowania ich wyników z tym, co dzieje się gdzie indziej. Kontynuowano również wyjazdy szkoleniowe, stypendialne, tworzone warunki do uzyskiwania stopni i tytułów naukowych. W tych latach wiele osób uzyskało stopień doktora, 3 osoby się habilitowały, 2 osoby zostały profesorami. Niektóre zakłady doświadczalne Instytutu zaczęły współpracować naukowo z renomowanymi ośrodkami zagranicznymi, nawiązano także lub kontynuowano współpracę z instytucjami międzynarodowymi, zajmującymi się zagadnieniami leków i lecznictwa, np. WHO, Komisją Unii Europejskiej, Międzynarodową Federacją Farmaceutyczną (FIP) i innymi.

W latach dziewięćdziesiątych kontynuowano, a w niektórych zakresach rozszerzono, kontakty i współpracę w kraju. Kontynuacja była naturalną konsekwencją obowiązków i działalności statutowej, zmieniona sytuacja w kraju powodowała jednak jej rozwój i zacieśnianie współpracy. Przykładem mogą być żywe kontakty Instytutu z polskim przemysłem farmaceutycznym. Rozwój zagadnień GMP (Good Manufacturing Practice – zasady dobrej produkcji) spowodował włączenie się Instytutu w opracowywanie tych problemów w kraju. Dobra jakość leku, nad którą czuwał Instytut, obligowała do włączenia się w problemy organizacji jego właściwej produkcji. Wiadomo, że jedno jest konsekwencją drugiego. Instytut prowadził akcje szkoleniowe dla pracowników przemysłu farmaceutycznego, wykłady i zajęcia praktyczne. W Biuletynie Instytutu Leków ukazały się zasady prawidłowego wytwarzania leków, opracowane na podstawie materiałów zagranicznych [3]. Została utworzona nowa jednostka organizacyjna w Instytucie, zajmująca się tymi sprawami. Można powiedzieć, że Instytut stał się czymś w rodzaju jednostki referencyjnej w tej dziedzinie. Wyrazem tego mogą być organizowane krajowe konferencje z licznym udziałem zainteresowanych przedstawicieli krajowych zakładów farmaceutycznych oraz przeprowadzanie przez naszych audytorów kontroli i wydawanie opinii w zakresie stosowania zasad GMP, opinii respektowanych przez Ministerstwo Zdrowia.

W omawianych latach dziewięćdziesiątych, latach dyrektury prof. Aleksandra Pawła Mazurka zostało utworzone w Instytucie Leków Biuro Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, jako odrębny duży dział zajmujący się organizacyjnie w całości tymi zagadnieniami.

W omawianych latach dziewięćdziesiątych powstały także w Instytucie Leków inne, nowe jednostki organizacyjne o charakterze doświadczalnym. Powstanie ich podyktowane było potrzebami życia, wzrastającymi wymaganiami w zakresie kontroli jakości leków oraz procesów ich rejestracji. Należało rozwijać badania nie znane w poprzednich dziesięcioleciach, a obecnie wymagane w standardach jakości zarówno w procesie rejestracyjnym, jak i w rutynowej kontroli. To powodowało z kolei konieczność rozwoju pewnych kierunków badań naukowych, służących kontroli jakości leków. Badania te często musiały być wykonywane z użyciem nowoczesnej aparatury, która w tych latach dziewięćdziesiątych znalazła się w Instytucie.

Powołana została więc do życia Samodzielna Pracownia Cytometrii Przepływowej, gdzie za pomocą specjalnej techniki wykonywano się badania cytotoxyczności substancji farmakologicznie czynnych. W badaniach naukowych przeprowadzane były, przy użyciu najnowocześniejszych metod, analizy oddziaływania leków na cykl wybranych linii komórkowych *in vitro* w warunkach hodowli tkankowych. Opracowywane były też standardowe metody badania aktywności cytostatyków. Działalność naukowa tej pracowni związana była z biologią komórki

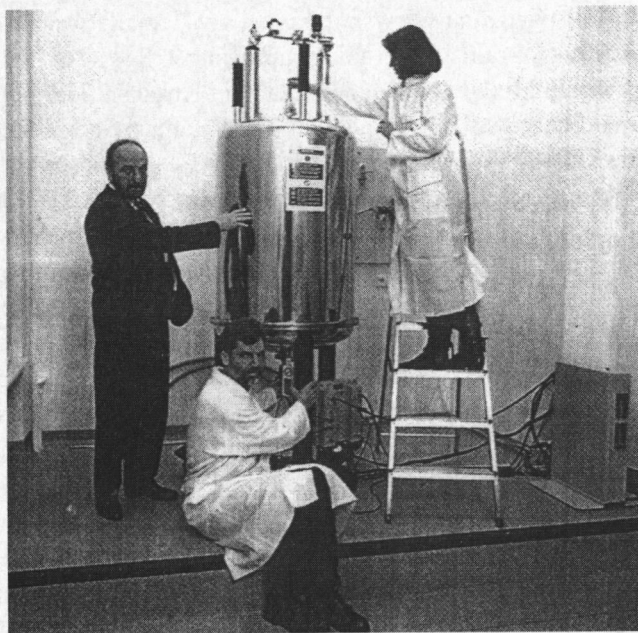
nowotworowej i prowadzona we współpracy z wyspecjalizowanymi w tej dziedzinie placówkami w kraju i za granicą (np. Cancer Research Institute w Nowym Jorku, Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Centrum Onkologii i innymi). Kierownikiem pracowni był dr Janusz Skierski.

Drugą jednostką powstałą w latach dziewięćdziesiątych była Samodzielna Pracownia Spektroskopii Jądrowego Rezonansu Magnetycznego (NMR). Pracownia ta opracowywała wzorcowe widma NMR dla leków krajowych, a także prowadziła badania mające na celu wprowadzenie do Farmakopei Polskiej atestów NMR. Badania takie wykorzystywane były w procesach rejestracji leków, w normach których znajdują się takie wymogi. W kontroli rutynowej badano z użyciem tych metod zgodność składu, czystość izomeryczną i enoancjometryczną składników w porównaniu z wzorcem, a także wykonywano widma NMR dla potrzeb kontroli bieżącej [Ryc. 11.].

W działalności naukowej przeprowadzano w tej pracowni badania strukturalne preparatów kontrolowanych przez Instytut Leków. Była to pracownia współpracująca z innymi jednostkami naukowymi w Instytucie (np. z Pracownią Metod Teoretycznych i Obliczeń) i na zewnątrz (ICH O PAN), wykonująca badania podstawowe z dziedziny fizykochemii, których wyniki wpływały niejednokrotnie na podnoszenie poziomu kontroli jakości leków.

Podobną rolę spełniała Pracownia Spektrometrii Masowej (MS). Prace wykonywane tutaj służyły do oceny rejestracyjnej leków, a także do kontroli rutynowej w zakresie badań czystości i tożsamości struktury, zwłaszcza związków organicznych. Działalność naukowo-badawcza tej pracowni obejmowała badania strukturalne próbek izolowanych lub syntetyzowanych w Instytucie Leków lub dostarczanych z zewnątrz. Opracowano także metodyki otrzymywania widm masowych przy zastosowaniu różnych technik jonizacji. Pracownia współpracowała z Instytutem Chemii Przemysłowej i Instytutem Farmaceutycznym.

Z wyżej opisanymi jednostkami współpracowała Pracownia Metod Teoretycznych i Obliczeń. W swej pracy wykorzystywała ona techniki komputerowe. W latach dziewięćdziesiątych Instytut Leków wprowadził do pracy wszystkich swoich jednostek komputery, wykorzystując je do codziennej pracy, rutynowej i administracyjnej. W Instytucie zainstalowano ponad 100 komputerów i trudno sobie wyobrazić pracę bez ich stałego użytkowania. Pracownia Metod Teoretycznych i Obliczeń zapewniała prawidłowe działanie systemu komputerowego w Instytucie oraz upowszechniała i wdrażała nowoczesne technologie komputerowe i nowoczesne oprogramowania. Ponadto równolegle prowadzono prace naukowe w zakresie modelowania molekularnego oraz prace podstawowe, obejmujące badania strukturalne i oddziaływania międzycząsteczkowego. Wiele badań prowadzonych było we współpracy międzynarodowej z USA.



Ryc. 11. Aparatura MNR.



Ryc. 12. Analiza instrumentalna.

W latach dziewięćdziesiątych powstała w Instytucie Leków jeszcze jedna jednostka merytoryczno-organizacyjna, która działała zarówno dla Instytutu, jak i pełniła zadania zewnętrzne. Było to Centrum Farmakoepidemiologii zajmujące się monitorowaniem niepożądanych działań leków, zbieraniem informacji o lekach i ewidencją badań klinicznych. Prace Centrum powiązane były z innymi jednostkami, w których prowadzone są badania kontrolne i naukowe związane z profilem ich pracy. Poza sprawami wymienionymi wyżej należy wymienić jeszcze problemy prawidłowej farmakoterapii, badania konsumpcji leków oraz kontrolę zgodności badań klinicznych z zasadami GCP (Good Clinical Practice).

Centrum Farmakoepidemiologii w swojej działalności było pomostem łączącym zagadnienia farmaceutyczne z medycznymi. Prace Centrum pozwalały spojrzeć z lotu ptaka na różne problemy leczenia interesujące zarówno lekarzy, jak i farmaceutów. I obydwie te grupy zawodowe korzystają z pracy tego ośrodka. W Instytucie prace Centrum służyły przede wszystkim procedurze rejestracji leków, na zewnątrz Centrum współpracowało z regionalnymi ośrodkami w kraju o podobnej działalności. Ważne jest, że prace Centrum prowadzone były w ścisłym powiązaniu z instytucjami zagranicznymi. Wśród nich należy wymienić WHO Uppsala Monitoring Centre w Szwecji, WHO Euro Copenhagen, Agencję Kontroli Leków i inne.

Zakres działalności

Problematyka prac badawczych

Instytut Leków nie miał w kraju żadnych wzorców, na których mógłby się oprzeć w organizowaniu i rozwoju swojej działalności. Istniejące w okresie międzywojennym ośrodki nie spełniały tego rozległego zadania, które postawiono po II-giej wojnie światowej przed Instytutem Leków i dlatego analiza oraz ocena jakości leków w szerokim tego słowa znaczeniu stała się zarówno dla kolejnych dyrektorów, jak i dla pracowników nauką nowego zawodu. Powstać miał nowy kształt łączący naukę z ochroną zdrowia, ciekawość badawczą z surowością i sumiennością kontrolera.

O tematyce i jakości naszych badań naukowych decydowały różne czynniki zewnętrzne, obiektywne i subiektywne. Rzutowały na nie również nakazy czasu, a także możliwości i ograniczenia.

Badania i kontrola leków i materiałów medycznych stanowiły od początku jądro pracy Instytutu Leków. Wnioski z tej pracy miały, poza kontrolą jakości leków, duże znaczenie poznawcze i zostały wielokierunkowo wykorzystane. W wielu przypadkach materiał ten był źródłem tematów dla naszej działalności naukowo-badawczej.

Miedzy tymi dwoma dzialaniami pracy Instytutu Leków, nauką i kontrolą, w ciągu lat występowało zjawisko, które można by nazwać sprzężeniem zwrotnym. Zmieniające się wymagania w zakresie oceny jakości środków farmaceutycznych prowokowały do podejmowania i rozwiązywania problemów badawczych. Z drugiej strony badania naukowe i wyniki w nich uzyskane rozszerzały wiedzę o leku, dostarczały dodatkowych informacji, co umożliwiało utrzymanie badań kontrolnych leków na odpowiednim poziomie. Równocześnie dla lecznictwa oznaczało to ochronę i bezpieczeństwo chorego, gdyż lek kontrolowany właściwymi metodami i zgodnie ze współczesnymi wymogami to lek skuteczny, pozbawiony działań ubocznych, lek bezpieczny.

W wyniku takiej struktury działalności Instytutu Leków większość prowadzonych badań naukowych łączyła się w mniejszym lub większym stopniu z problemami skuteczności działania terapeutycznego i bezpieczeństwa stosowania. Dlatego też wiele prac badawczych wykonywanych w naszych zakładach miało charakter aplikacyjny, choć również problemy kontroli inspirowały niejednokrotnie do szerszych badań poznawczych, bez których, co oczywiste, niemożliwa byłaby wartościowa i na odpowiednim poziomie ocena jakości leków. Ten proces wzajemnego przenikania omawianych dwóch torów działalności Instytutu widoczny był od początku istnienia aż do chwili obecnej.

Interesował nas lek na trzech poziomach jego istnienia i użytkowania. Te trzy ogniwa to produkcja, kontrola i stosowanie. Największym naszym zainteresowaniem objęta była ocena analityczna produktu finalnego, a więc człon środkowy, usytuowany między produkcją a stosowaniem, obejmujący dwie grupy zagadnieniowe: działanie terapeutyczne i bezpieczeństwo stosowania. Aktualne wymagania i problemy analityczne były jednak zawsze widziane na szerszym tle i sięgały również wstecz, tyżąc się analizy procesu produkcyjnego. Idąc zaś naprzód, zainteresowaniem objęte było następnie stosowanie leku i jego użytek w lecznictwie, a także szkody polekowe.

Z takiego spojrzenia na jakość leku wynikała konieczność stałego kontaktu z jego producentem (przemysł, apteka) i użytkownikiem (szpital, lekarz, chory). Tylko stałe porozumienie między tymi ogniwami pozwalało na wiarygodną ocenę preparatów farmaceutycznych. Sytuacja bieżąca jednak ciągle się zmieniła i wymagała stosowania nowych i bardziej zróżnicowanych metod oceny. Zmieniał się bowiem asortyment leków, a także poszerzały wymagania co do oceny ich jakości. Zmieniały się także reakcje organizmu ludzkiego na te same preparaty, a zaburzenia w równowadze ekologicznej środowiska człowieka powodowały, że różna bywała odpowiedź pacjenta na podawane mu w formie leków związki chemiczne. Z tych powodów kontrola jakości leków wymagała ciągle nowego spojrzenia aby sprostać wymaganiom bieżącego życia i zaistniałym w nim sytuacjom.

Minione lata charakteryzowały się zwiększającymi się wymaganiami w odniesieniu do jakości leków. Dotyczyło to badań i oceny ich aktywności terapeutycznej oraz niepożądanych działań ubocznych. Powodowało to konieczność opracowywania nowych, coraz czulszych i bardziej precyzyjnych metod analitycznych o znacznie szerszym niż dawniej doborze parametrów. Zjawisko to obserwuje się i w analizie chemicznej, i w biologicznej. Niektóre wymogi są również na styku problemów chemicznych i biologicznych. Wymogi te spełnić można często tylko przy użyciu specjalistycznej, nowoczesnej aparatury. Obserwuje się to zwłaszcza w analizie chemicznej. Klasyczna chemia już od dawna stała się niewystarczająca, choć ciągle jest użyteczna. Na jej miejsce lub obok niej weszła szerokim frontem analiza instrumentalna, która umożliwia bardziej precyzyjną i czułą ocenę środka farmaceutycznego [Ryc. 12.]. Tak więc stałym elementem metodycznym badań leków stała się chromatografia cieczowa i gazowa, spektrofotometria, polarografia, oscylometria, kompleksometria, badania elektrochemiczne, a w ostatnim dziesięcioleciu również elektroforeza kapilarna, cytometria przepływowa i rezonans magnetyczny. Zastosowanie metod instrumentalnych pozwoliło na oznaczanie obok siebie związków w preparatach wieloskładnikowych. Metody te służyły również do badania produktów rozkładu składników leku oraz zanieczyszczeń niewykrywalnych metodami tradycyjnymi. Na styku chemii i biologii wykorzystano analizę instrumentalną w izolacji, identyfikacji i oznaczaniu stężenia leków w płynach ustrojowych. Ta ostatnia grupa badań wiąże się już z zagadnieniami stosowania leków, ich losów w ustroju. Opracowane metody analityczne pozwalały w tym przypadku na badania podstawowe, rozszerzające wiedzę w dziedzinie analizy mechanizmów działania leków.

W obrębie analizy instrumentalnej na uwagę zasługują także prace z zastosowaniem absorpcyjnej spektrometrii atomowej wykorzystywane zwłaszcza w badaniach toksyczności, a tym samym bezpieczeństwa stosowania. Jeden z zakładów chemicznych był wyspecjalizowany w badaniach metodami elektrochemicznymi, stosowanymi zarówno do prac kontrolnych, jak i naukowych. Z metod tych należy szczególnie wyróżnić miareczkowanie potencjometryczne, konduktometrię, badania polarograficzne i woltamperometryczne.

Metody instrumentalne były opracowywane w Instytucie w wyniku ciągłej optymalizacji i zwiększania czułości metod analizy chemicznej w ocenie jakości leków. Stosowanie ich dotyczy zarówno oceny tożsamości związków, ich skuteczności terapeutycznej, jak i badań obecności związków toksycznych, zanieczyszczeń, produktów rozkładu i określenia trwałości. Takie nowoczesne parametry zawarte są obecnie w naszych ocenach leków i koniecznością stało się opracowywanie nowych metod analitycznych, opartych na analizie instrumentalnej. Zwiększone są wymagania dotyczące badań działań ubocznych i niepożądanych, ponieważ wnioski wpływające z tych badań zabezpieczają pacjenta

przed wystąpieniem w czasie leczenia ewentualnych szkód polekowych. Tylko analiza instrumentalna umożliwia przeprowadzenie takich badań, które są zautomatyzowane, wyniki analizy notuje precyzyjny aparat i podaje w postaci wydruków pełnych procedur analitycznych i obliczeń zgodnie z wymaganiami GLP (Good Laboratory Practice). Analiza instrumentalna jest stosowana w kontroli leków już dopuszczonych do użytku, szczególnie jednak znaczenie ma jej stosowanie w badaniach rejestracyjnych nowych leków. Wyniki uzyskane przy zastosowaniu tych technik stanowią bowiem o czułości zastosowanych metod i ich precyzyjności oraz rozszerzają wiedzę o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w terapii nowych preparatów farmaceutycznych.

Źródłem inspirującym do opracowywania nowych metod analitycznych były także stale pojawiające się nowe preparaty lub całe ich grupy. Pojęcie środka farmaceutycznego jest teraz bardzo szerokie. Tak jak leki, traktowane są obecnie antyseptyki i środki konserwujące, materiały stomatologiczne i medyczne. Niezwykłe rozszerzył się zakres badań tych ostatnich. Wprowadzenie do medycyny tworzyw sztucznych stworzyło nowe problemy analityczne, związane z oceną ich jakości. Czasowe opakowanie leku, jakim jest np. strzykawka, aparat do przetaczania krwi czy wprowadzania płynu infuzyjnego, nie może zmieniać jakości leku i pod tym kątem w Instytucie musiały być prowadzone badania oceniające jakość tych materiałów i możliwość ich zastosowania w lecznictwie. Jest to problematyka unikalna w swojej specyfice, nie znana w początkach istnienia Instytutu, rozwijana cały czas aż do dnia dzisiejszego. Problem, który można by nazwać hasłowo „tworzywa sztuczne w medycynie”, ciągle stanowił źródło nowych opracowań metodycznych i normatywnych, rozszerzających naszą wiedzę o jakości materiałów i możliwościach zastosowania ich w medycynie z punktu widzenia bezpieczeństwa.

Takim unikalnym problemem analitycznym i metodycznym było również badanie i ocena preparatów radioizotopowych. Preparaty nie znane w czasie powstania Instytutu Leków obecnie szeroko stosowane w diagnostyce i terapii, w badaniach prowadzących do oceny ich jakości i możliwości stosowania w lecznictwie wymagały także opracowania nowych metod analitycznych. Dla tych celów opracowano w Instytucie metody radiochemiczne i radiobiologiczne. Badania analityczne preparatów radioizotopowych stały się inspiracją do prowadzenia szerszych badań naukowych na poziomie ich stosowania, badania ich losów i zachowania w ustroju, przydatności w diagnostyce i terapii izotopowej [Ryc. 13.].

Oceniając krytycznie jakość produktu finalnego często konieczne było cofnięcie do procesu jego wytwarzania. Analiza w tym przypadku mogła dotyczyć poprawy jakości, a tym samym polepszenia działania terapeutycznego, a w pewnych przypadkach także obejmowała działania uboczne, wynikające ze złej jakości leków. Rozwiązywanie omawianych problemów wymagało przeprowadzenia

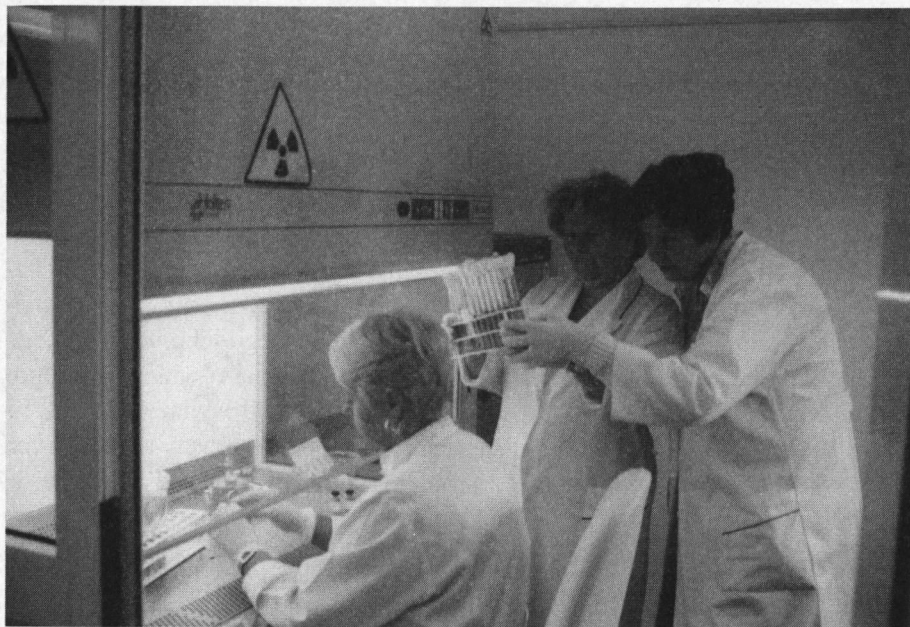
badzeń doświadczalnych, a także opracowań metodycznych. Wyniki takich badań miały walor naukowy zarówno podstawowy jak i stosowany. Wiele takich badań wykonywano w Instytucie Leków w ciągu lat jego działalności. Przykładem może być problem czystości mikrobiologicznej i konserwacji leków. Fakty zakażeń odlekwowych, wynikające z obecności bakterii w lekach, stały się przyczyną sformułowania określonych wymagań stanu higienicznego leków i wprowadzenia zmian w ich preparatyce w ramach tzw. „zasad dobrej produkcji” (Good Manufacturing Practice – GMP). Stało się to inspiracją do prowadzenia rozległych badań doświadczalnych w zakresie aseptycznej produkcji, a także opracowania metod kontrolnych utrzymania właściwego stanu higienicznego leku w czasie jego stosowania przez jego konserwację. Badania te wiązały się również pośrednio z ogólnym zagadnieniem bezpiecznego stosowania leku. Rozwiązanie tych zagadnień wymagało prowadzenia badań naukowych oraz opracowania nowych metod mikrobiologicznych. Tak więc problemy kontroli leku stały się i w tej dziedzinie źródłem inspiracji do formułowania zagadnień badawczych, zarówno o charakterze poznawczym, jak i stosowanym [Ryc. 14.].

Drugim kierunkiem naszych związków badawczych z produkcją leków było usprawnienie procesu preparatyki w celu uzyskania lepszej jakości. Przykładem mogą być prace z zakresu wytwarzania różnych preparatów np.: pankreatyna, hydrolizaty białkowe, cytochrom C. Szczególnie szeroko zakrojone były prace związane z produkcją antybiotyków.

W ostatnim dziesięcioleciu interesowała nas także jakość procesu wytwarzania wszystkich grup leków i jego kontrola w badaniach walidacyjnych. Obowiązujące obecnie w ramach GMP reguły i zasady wytwarzania muszą być oceniane na różnych etapach produkcji. Jest to gwarancja właściwej jakości produktu finalnego. W Instytucie w specjalnej publikacji podano te zasady i opracowano wiele metod analitycznych, służących walidacji produkcji.

Trzeci kierunek badań nad lekiem prezentowany w badaniach Instytutu Leków to skuteczne i bezpieczne stosowanie. W tym dziale przedmiotem zainteresowania stała się postać leku, jako podstawa prawidłowego procesu uwalniania substancji czynnej. Konieczne w tym zakresie badania naukowe wymagały sformułowania parametrów normatywnych i stworzenia modeli doświadczalnych, których użycie pozwalało na wysnuwanie wniosków na temat działania tej samej substancji czynnej w różnych postaciach leków.

Rozwój biofarmacji spowodował równocześnie, że interesowała nas nie tylko zgodność leku z jego deklaracją, ale również analiza stężenia ciał czynnych w płynach ustrojowych, a więc śledzenie jego losów w ustroju. Opracowano w tym zakresie w Instytucie Leków wiele chemicznych metod oznaczania związków leczniczych, przystosowując znane metody do analizy w materiale biologicznym,



Ryc. 13. Badanie preparatów izotopowych.



Ryc. 14. Praca w boksie aseptycznym.

a następnie wyciągając wnioski na temat istotnej skuteczności działania podawanych chorym leków. Są to badania na styku chemii i biologii i ich opracowanie wymagało współdziałania zakładów Instytutu pracujących w obu tych dziedzinach. Badania te poszerzyły wiedzę zarówno w zakresie chemii, jak nauk i biologicznych związanych z problemami stosowania leków. Prowadzone badania środków farmaceutycznych na poziomie ich stosowania spowodowały wkroczenie w dziedzinę skomplikowanych problemów skuteczności działania, działań ubocznych i interakcji leków. Napotymano tu także zagadnienia bezpieczeństwa stosowania leków i zjawiska szkód polekowych. Badania takie prowadzone były przede wszystkim przez zakłady pionu biologicznego.

Perspektywy bezpiecznego stosowania leków to przede wszystkim badanie i ocena wszelkiego rodzaju działań niepożądanych preparatów leczniczych. W pierwszych latach istnienia Instytutu badano toksyczność, obecność ciał gorączkotwórczych, jałowość leków. Obecnie interesować nas muszą inne parametry: działanie drażniące, alergizujące, a także cytotoksyczne, mutagenne, potencjalnie rakotwórcze. Wychodząc naprzeciw tym nowym sytuacjom i potrzebom badań działania mutagennego leków, opracowano i adaptowano testy biologiczne w hodowlach tkankowych, oparte bądź na modelach bakteryjnych, bądź izolowanych komórkach i badaniom poddano wybrane preparaty farmaceutyczne. Rozpoczęto także prace w zakresie problemów terapii genowej. W ostatnich latach w badaniach cytotoksyczności znalazła zastosowanie cytometria przepływową.

W związku z ciągle obniżającą się odpornością naturalną współczesnej populacji ludzkiej przedmiotem zainteresowania Instytutu stały się również problemy immunotropowego działania leków. Wykonanie takich badań wymagało opracowania skomplikowanych testów, co bardzo zwiększyło możliwości analityczne i poszerzyło wiedzę w tej dziedzinie.

Badanie niepożądanych działań leków stworzyło potrzebę opracowania testów bezpieczeństwa stosowania leków. Testy takie oparte są na różnych modelach doświadczalnych z użyciem zwierząt, izolowanych komórek, modeli bakteryjnych. Wiele takich testów zostało opracowanych lub adaptowanych w zakładach doświadczalnych Instytutu.

Praca Instytutu Leków miała przede wszystkim charakter analityczny. Jednak istniejący w pewnym okresie Zakład Syntezy Leków ma w dorobku opracowanie syntezy dwóch oryginalnych preparatów; są to przeciwnadciśnieniowy Binazin i żółciotwórczy Ferulamid, które na stałe weszły do polskiego lecznictwa, a także były stosowane poza granicami kraju.

Poza zakładami doświadczalnymi, w których prowadzone były prace naukowo-badawcze, istniały w Instytucie Leków działy pracy o profilu naukowym, nie wykonujące prac eksperymentalnych. Działalność ta była podobnie uwarunkowana prowadzeniem w Instytucie prac kontrolnych. Przykładem jest Centrum

Farmakoepidemiologii, które zajmowało się zbieraniem danych o niepożądanych działaniach leków i ich konsumpcji, było równocześnie ośrodkiem informacji o lekach i ewidencjonuje badania kliniczne. Z prac tych wyłaniają się uogólnienia na temat zasad prawidłowej farmakoterapii. Uzyskiwane zbiory danych służyły nie tylko Instytutowi, ale udostępniane były zainteresowanym poza Instytut, bowiem informacja zewnętrzna, ogólnokrajowa stanowiła jedno z ważnych zadań działalności Centrum.

Jak powiedziano wyżej, wiele prac badawczych wykonywanych w Instytucie Leków miało swoje inspiracje w prowadzonej kontroli i ocenie środków farmaceutycznych. Tworzyło to konieczność opracowywania nowych metod analitycznych, coraz dokładniejszych i bardziej precyzyjnych, stosowanych zarówno w ocenie skuteczności terapeutycznej, jak i bezpieczeństwie stosowania. Wpływały na to zwiększające się wymagania jakości leków oraz zwiększający się, coraz bardziej bogaty ich asortyment. Opracowane testy powiększały wiedzę w dziedzinie analityki zarówno chemicznej, jak i biologicznej.

Z badań Instytutu wynikały jednak także szersze problemy naukowe o charakterze poznawczym. W badaniach opracowane testy znalazły zastosowanie jako narzędzia badawcze. Wyniki tych badań miały znaczny walor naukowy i przyczyniły się do rozszerzenia wiedzy. Były to głównie badania biologiczne. Ale w naszych pracach badawczych chemia i biologia spotykały się także na wspólnej płaszczyźnie zainteresowań i dopiero połączenie wiedzy w tych dwóch dyscyplinach dawało szansę na poznanie lub rozwiązanie zagadnienia.

Tak więc wszystko, co stanowiło treść pracy i działań Instytutu: kontrola i nauka, chemia i biologia – połączone było niemi tworzącymi całość zagadnień związanych z badaniami leków i ich kontrolą.

Bardziej dokładne omówienie badań naukowych prowadzonych w Instytucie Leków na przestrzeni 50 lat II-giej połowy XX wieku podane jest poniżej w części szczegółowej poświęconej naukom chemicznym i biologicznym.

Publikacje naukowe i działalność wydawnicza

Naturalną konsekwencją prac wykonywanych w Instytucie były publikowane w piśmiennictwie krajowym artykuły doświadczalne i pogładowe. W ciągu 50 lat opublikowano łącznie około 3000 prac, poczynając od publikacji w rodzimym „Biuletynie Instytutu Leków”, aż po znaczące czasopisma krajowe i zagraniczne, nierzadko o wysokim współczynniku „impact factor”. Są to prace na temat prowadzonych w Instytucie doświadczeń w ramach wybranych problemów o charakterze zarówno poznawczym, jak i aplikacyjnym; są to również publikacje opracowywanych metod badań służących do pracy kontrolnej. Część publikacji ma charakter pogładowy, porządkujący wiedzę w danej specjalności. Takie omówienia pojawiają się zwykle po pewnym czasie badań i studiów określonego problemu, który umożliwia już spojrzenie z lotu ptaka i ujęcie syntetyczne, zbiorcze.

Pracownicy Instytutu pisali także monografie i książki naukowe często o charakterze podręczników. Powstawały one zwykle w wyniku zebranej w ciągu lat pracy wiedzy zespołów. Publikacje te służą nadal w codziennej pracy, są wykorzystywane także przez pracowników różnych jednostek o pokrewnych zakresach działania. Podręczniki służą również studentom na uczelniach, słuchaczom studiów podyplomowych. Takich książek, których autorami są pracownicy Instytutu Leków, powstało w ciągu omawianych lat ponad 70. Najstarsze, wydane w latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych, to podręczniki autorskie pierwszego dyrektora Instytutu, prof. Piotra Kubikowskiego, z zakresu farmakologii i toksykologii [3, 4] oraz o chemicznych metodach badania środków leczniczych doc. Zbigniewa Margasińskiego [5]. W latach siedemdziesiątych wydane zostały cztery książki: dwie z dziedziny chemii, jedna z fizykochemii i jedna z mikrobiologii. Powstanie ich było wynikiem zebranych doświadczeń i konieczności opracowania niezbędnych metod stosowanych w analizie kontrolnej leków. Są to: *Metody badania leków*, praca zbiorowa pod redakcją doc. dr. hab. Edmunda Szyszki [6]. Doc. Szyszko jest także autorem książki pt.: *Instrumentalne metody analityczne* [7]. Następną z wymienionych wyżej pozycji to wydana w roku 1973 praca zbiorowa pod redakcją dr Wandy Woźniak pt.: *Mikrobiologiczne metody badania leków i materiałów biologicznych* [8].

Kolejni dyrektorzy Instytutu byli autorami następnych pozycji książkowych: prof. Bogusław Borkowski, drugi dyrektor Instytutu Leków napisał *Farmakognozę*, a pod jego redakcją ukazała się w roku 1973 *Chromatografia cienkowarstwowa w analizie farmaceutycznej* [9]. Ukazały się także liczne podręczniki farmakologii pióra prof. Danysza [10, 11].

Powstawały również monografie i książki z dziedziny mikrobiologii, szczególnie dynamicznie rozwijającej się w Instytucie w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych. W roku 1975 powstała monografia: *Mikrobiologiczne skażenia leków* [12], w roku 1998 podręcznik: *Mikrobiologia farmaceutyczna* [13], w rok później monografia: *Antyseptyki* [14]. Autorką wszystkich trzech pozycji jest prof. Wanda Parnowska. Z tematyki medycznej należy wymienić książkę: *Receptariusz szpitalny*, autorstwa prof. Jacka Sptawńskiego [15].

Pracownicy Instytutu Leków są także autorami rozdziałów w większych publikacjach wieloautorskich. Jest ich łącznie 65. Z dawniejszych można tu wymienić monografię: *Antybiotyki – aktualny stan wiedzy*, pod redakcją W. Kuryłowicza, wydaną w roku 1978, której współautorem jest prof. Chojnowski [16]. Książka ta została przetłumaczona na język angielski i japoński. Doc. Witold Zalewski jest autorem rozdziału o biomateriałach w książce: *Problemy biocybernetyki i inżynierii biomedycznej* pod red. Henryka Kusia [17]. Ostatnio wydano pod redakcją prof. Stanisława Janickiego *Farmację stosowaną*, w której dwa rozdziały: *Materiały medyczne* i *Radiofarmaceutyki* opracowali monograficznie

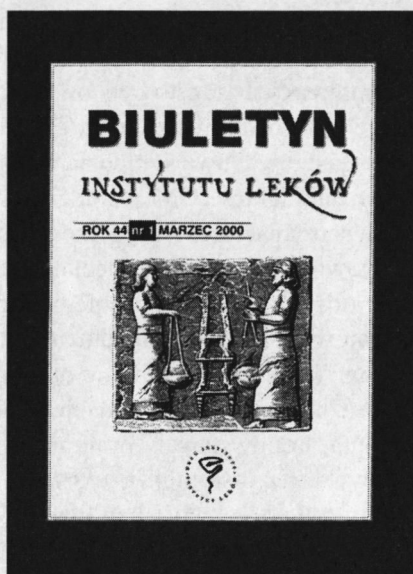
po raz pierwszy w języku polskim pracownicy Zakładu Materiałów Medycznych i Zakładu Leków Izotopowych [18, 19].

Pracownicy Instytutu Leków są współautorami lub redaktorami książek również o tematyce medycznej, związanej z lekami i farmakoterapią. Z dawniejszych można tu wymienić kilka rozdziałów w książce: *Zależności lekowe*, pod red. Piotra Kubikowskiego i Haliny Wardaszko-Łyskowskiej [20–26], *Zasady i metody klinicznej oceny leków*, pod red. Andrzeja Danysza [27] oraz *Kliniczna farmakologia ubocznych działań leków*, pod red. Jana Tatonia z udziałem autorskim prof. Tadeusza Chruściela [28]. W ostatnim dziesięcioleciu wydano: *Uzależnienia lekowe*, współautorstwa prof. Chruściela i *Leksykon leków*, pod redakcją jego i Kornela Gibińskiego [29]. Warto także wspomnieć o udziale prof. A. Czarneckiego przy opracowaniu *Przewodnika Farmakoterapii* [30].

Prawie przez cały okres istnienia naszej placówki wydawany był „Biuletyn Instytutu Leków”, który stanowi kronikę życia Instytutu na przestrzeni tych lat. Tu publikowane były niektóre nasze prace, zamieszczane sprawozdania z organizowanych konferencji, coroczne relacje z działalności, sprawozdania z wyjazdów zagranicznych pracowników Instytutu, a także różne informacje personalne. W ostatnich latach w „Biuletynie Instytutu Leków” pojawiały się monograficzne opracowania wybranych problemów, które mogą być cenną wskazówką dla osób pracujących w pokrewnych dziedzinach poza Instytutem. „Biuletyn” był redagowany przez zespół pracowników Instytutu [Ryc. 15.].

Prace metodyczne opracowywane w zakładach Instytutu Leków i pomocne w badaniach kontrolnych były wykorzystywane w nowych wydaniach *Farmakopei Polskiej* [31]. Ponadto większość monografii ogólnych i szczegółowych w tym wydawnictwie również przygotowali, na zlecenie Komisji Farmakopei Polskiej, pracownicy Instytutu. Można bez przesady powiedzieć, że stanowią oni trzon autorski nowego wydania *Farmakopei Polskiej V*, podstawowego kompendium wiedzy w dziedzinie leku. Komisja Farmakopei Polskiej działała zresztą organizacyjnie w ramach Instytutu jako odrębny dział i zatrudnione tam osoby były pracownikami Instytutu.

Dla wielu osób praca w Instytucie stała się inspiracją do tworzenia opracowań zbiorczych, podsumowujących wiedzę w różnych dziedzinach. Często były to pierwsze opracowania pojawiające się w języku polskim. Takie zbieranie, zwykle rozproszonej wiedzy, jest cenne nie tylko dla autorów. Na publikacje tego rodzaju czekają i korzystają z nich inni pracujący w pokrewnych dziedzinach, mają one także duże znaczenie edukacyjne na poziomie akademickim. Z punktu widzenia nauki i jej rozwoju poszerzają wiedzę w określonych dziedzinach, a więc mają także znaczenie w naukach podstawowych.



Ryc. 15

Szkolenia i popularyzacja wiedzy

W pracy Instytutu Leków trwałą pozycję stanowiły działania o charakterze szkoleniowym. Wyplęły one w sposób konsekwentny z podstawowej sfery działalności Instytutu, ale na ich rozwój, jak się wydaje, mieli także duży wpływ ludzie pracujący w Instytucie, ich osobowość, predyspozycje i upodobania.

Od początków istnienia Instytutu dzieliliśmy się swoją wiedzą z innymi, wpływając niewątpliwie na poziom pracy innych laboratoryjnych placówek Służby Zdrowia. Od bardzo dawna Instytut Leków miał pod swoją kontrolą i opieką rejonowe i wojewódzkie laboratoria kontrolne. Stałe wizyty pracowników Instytutu w tych jednostkach pozwalały na dyskusję i udzielanie wskazówek w zakresie prowadzonej tam kontroli. Ponadto pracownicy laboratoriów byli w Instytucie słuchaczami wykładów i uczestniczyli w ćwiczeniach laboratoryjnych. Pracownicy Instytutu Leków prowadzili także ścisłą współpracę z Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego (CMKP).

W zakładach Instytutu organizowano kursy doszkalające dla osób ubiegających się o uzyskanie I lub II stopnia specjalizacji. W Instytucie Leków odbywały się też egzaminy specjalizacyjne i praktyki wakacyjne studentów. Pracownicy Instytutu prowadzili wiele wykładów na kursach organizowanych przez CMKP, niektórzy byli organizatorami odrębnych konferencji. Organizowaliśmy wykłady także w towarzystwach naukowych w Warszawie, byliśmy również zapraszani na wykłady do innych miast kraju.

W ciągu 50 omawianych lat Instytut był inicjatorem i organizatorem wielu konferencji na tematy związane z lekiem, jego analizą, produkcją i stosowaniem. Było ich ponad 20 [2]. Konferencje te często były organizowane przy współudziale innych zainteresowanych placówek naukowych i produkcyjnych. W ostatnim dziesięcioleciu Instytut zorganizował dwa sympozja na bardzo aktualny temat zasad prawidłowego wytwarzania leków (GMP) z udziałem przemysłu i ośrodków naukowych, stając się tym samym ośrodkiem pionierskim w tej dziedzinie.

Instytut Leków sprawował także nadzór specjalistyczny nad sprawami farmacji. Jego ogromna sfera działalności, od problemów naukowych poprzez zawodowe i szkolące, obejmowało również zagadnienie podnoszenia kwalifikacji zawodowych farmaceutów. Wśród pracowników naszego Instytutu znajdowali się specjaliści krajowi z różnych dziedzin farmacji, tu odbywały się egzaminy specjalistyczne I i II stopnia, tu powstawały programy specjalizacyjne. Do pracowników Instytutu napływały z instytucji naukowych i uczelni całego kraju prośby o recenzowanie prac doktorskich i habilitacyjnych oraz prac kierowanych do publikacji w czasopismach fachowych i naukowych. Instytut Leków miał także prawo do przeprowadzania przewodów doktorskich. Doktoraty uzyskali u nas liczni nasi pracownicy i koledzy z innych ośrodków krajowych, a również obcokrajowcy (np. Wietnam, Egipt).

Instytut Leków upowszechniał wiedzę z dziedziny przez siebie reprezentowanej również szerszemu ogółowi społeczeństwa. Działalność informacyjna i popularyzatorska miała różne formy. W dawniejszych latach były to wykłady w ramach popularyzatorskiej działalności Wszechnicy Polskiej Akademii Nauk.

W latach ostatnich pracownicy Instytutu Leków prowadzili imprezy popularyzatorskie w ramach organizowanego przez Uniwersytet Warszawski i Polską Akademię Nauk *Festiwalu Nauki*, prezentującego różne dziedziny nauki i jej osiągnięcia szerokiemu ogółowi społeczeństwa.

Pracownicy Instytutu Leków zorganizowali dwie takie imprezy demonstrując na wykładach i pokazach doświadczalnych oraz na filmie zagadnienia mikrobiologicznych badań oceny leków i podkreślając ich znaczenie dla rozwoju nauki i ochrony zdrowia.

W działalności szkolącej mieściła się również produkcja filmów naukowych we współpracy z Wydawnictwem Lekarski PZWL. Filmy te przeznaczone były dla studentów akademii medycznych, osób specjalizujących się i ogólnie podnoszących swoje kwalifikacje zawodowe. W ramach działalności Wydawnictwa Lekarskiego PZWL powstało już bardzo wiele filmów poświęconych różnym zagadnieniom z różnych dziedzin medycznych. Także farmacja polska znalazła wśród nich swoje miejsce. Przykładem mogą być dwa filmy poświęcone aseptycznej produkcji leków i ich kontroli jakości mikrobiologicznej. Filmy te powstały w Instytucie Leków z wykorzystaniem aparatury i wyposażenia użytkowanego

w naszej codziennej pracy oraz z udziałem naszych kolegów jako autorów „spektaklu”. Także przez nas były przygotowywane scenariusze tych filmów.

Z Inicjatywy Telewizji Polskiej powstał także w latach osiemdziesiątych, emitowany później w programie I TV, film o pracy kontrolnej Instytutu Leków, pt.: *Kontrola planowa*. Najszerza i najliczniejsza w Polsce widownia mogła, oglądając ten film, zapoznać się z pracą Instytutu, której głównym celem było zapewnienie krajowemu lecznictwu skutecznego i bezpiecznego leku.

Omówione wyżej sfery działalności nie wyczerpują zakresu prac popularyzatorskich Instytutu. Wymienić tu jeszcze trzeba nasze kontakty z radiem, telewizją i prasą, wywiady i pogadanki promujące leki i zagadnienia zdrowia (np. cykl „Nasze zdrowie”), artykuły i wywiady problemowe z pracownikami Instytutu w prasie fachowej i codziennej, pokazujące także ich sylwetki oraz zainteresowania naukowe i osobiste.

Wszystkie te działania przyczyniały się do upowszechnienia wiedzy o leku i problemach z nim związanych w szerokich kręgach społeczeństwa, a pośrednio wpływały na ochronę zdrowia.

Rozwój kadry naukowej

W czasie minionych 50-ciu lat 80 pracowników naukowych Instytutu Leków uzyskało stopień naukowy doktora farmacji. Początkowo przewody doktorskie przeprowadzane były na uczelniach. W roku 1971 Instytut Leków uzyskał prawo do przeprowadzania przewodów doktorskich i nadawania stopnia naukowego doktora farmacji. Od tego czasu wiele osób uzyskało stopień doktora w Instytucie Leków, większość stanowili pracownicy Instytutu, mieliśmy także doktorantów z zagranicy. Tak więc praca wykonywana w Instytucie stawała się okazją do rozwoju naukowego pracowników i uzyskiwania przez nich wyższych kwalifikacji. W ciągu minionych lat widać, że były w historii Instytutu lata charakteryzujące się szczególnym rozwojem w tym zakresie. Niewątpliwie wynikało to z dojrzewania instytucji, która w pewnym okresie opracowała już swój podstawowy, kontrolny model pracy i dorosła do prowadzenia prac badawczych o odpowiednim ciężarze gatunkowym. W czasie tych lat 19 osób uzyskało na podstawie przeprowadzonych prac stopień doktora habilitowanego. Widać także, jak postępował w kolejnych latach rozwój naukowy poszczególnych osób, cały czas pracujących w Instytucie Leków. W okresie 50-ciu minionych lat 14 osób uzyskało tytuł naukowy profesora. Tworzyła się własna kadra. W pewnym momencie liczba tych samodzielnych pracowników uprawniała Instytut Leków do przeprowadzania przewodów doktorskich i nadania stopnia doktora farmacji. Nasi pracownicy mogli już doktoryzować się u siebie, a promotorami tych prac byli w większości nasi samodzielni pracownicy nauki.

Zmieniający się i rozszerzany w ciągu lat zakres problematyki badawczej Instytutu znalazł swoje odbicie również w tematyce prac doktorskich i habilitacyjnych naszych pracowników. Wiele problemów wymagających rozwiązania w pracy kontrolnej, konieczność opracowania precyzyjnych, nowoczesnych metod analizy, uwzględniających zwiększające się wymogi jakości, a także potrzeby przemysłu i klinik, w jakimś momencie stawały się również punktem wyjścia do sformułowania tematów prac doktorskich i habilitacyjnych. Innym źródłem tematów tych prac były prowadzone w zakładach Instytutu badania mechanizmów działania leków, porównawcze analizy ich aktywności terapeutycznej, a także badania środowiska i jego wpływ na człowieka chorego i podawane mu leki. W ostatnim okresie źródłem tematycznym prac doktorskich stała się także wysokospecjalistyczna, instrumentalna fizykochemia i zastosowanie technik komputerowych.

Współpraca krajowa i zagraniczna

W toku wykonywanych prac i badań Instytut Leków współpracował z ogromną liczbą różnych jednostek naukowych, produkcyjnych, edukacyjnych. Miał także kontakty z placówkami służby zdrowia, klinikami, stowarzyszeniami naukowymi itp. Współpraca ta w kraju układała się na różnych płaszczyznach: problemów produkcji, kontroli i stosowania środków farmaceutycznych. Były to stałe kontakty z polskim i zagranicznym przemysłem farmaceutycznym w zakresie kontroli i rejestracji preparatów. Instytut uczestniczył także w wielu pracach przemysłu z zakresu analizy procesu wytwarzania, jego modyfikacji i poprawy jakości produktu finalnego. Zarówno w dziedzinie chemii i biologii, jak i na styku tych dwóch dziedzin wiedzy zagadnienia stosowania leków i ocena ich skuteczności były często impulsem do współpracy z ośrodkami klinicznymi. Tematy prac badawczych były tworzone wspólnie z nimi i mieliśmy tam swoje działy związane z lekiem, które dopełniały i rozszerzały ogólne problemy lecznictwa. Nasze indywidualne prace z zakresu stosowania leku i ich wyniki służyły niejednokrotnie lekarzom, a spojrzenie medyczne na lek rozszerzało nasze widzenie problemów analitycznych. Instytut Leków współpracował z ośrodkami szkolącymi na poziomie akademickim i podyplomowym, organizował kursy, pracownicy Instytutu mieli wykłady. Wiele kursów odbywało się na terenie Instytutu. Tutaj także odbywali praktyki wakacyjne studenci.

Pracownicy Instytutu brali czynny udział w konferencjach, sympozjach i zjazdach organizowanych w kraju, wiele spotkań organizował sam Instytut. Współpracowano z wieloma towarzystwami naukowymi, wśród nich na pierwszym miejscu należy wymienić kontakty z Polskim Towarzystwem Farmaceutycznym.

Nasza współpraca zagraniczna, w początkach Instytutu dość ograniczona, później szeroka i różnorodna. Nasi pracownicy brali czynny udział w spotkaniach

międzynarodowych, często byli członkami międzynarodowych organizacji i ich zespołów roboczych. Nawiązywaliśmy kontakty w czasie odbywania szkoleń stypendialnych. Mieliśmy także współpracę doświadczalną przy rozwiązywaniu wspólnie wykonywanych prac badawczych. Bywaliśmy zapraszani do prowadzenia obrad na kongresach, do wygłaszania referatów, które były wykładem naszej opinii, bądź wyników własnych prac badawczych.

Szczególnie zaznaczyła się nasza działalność we wczesnym okresie w RWPG, a potem w WHO, FIP, Komisji Farmakopei Europejskiej. Nasi pracownicy byli zapraszani także do czasowej pracy w tych międzynarodowych organizacjach lub do ośrodków naukowych w innych krajach (np. Iran, Nigeria, Libia).

Szczególnie wartościowy dla poziomu naszej pracy w dziedzinie leku był nasz udział w pracach organizacji międzynarodowych.

CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

Wstęp

Dla wykonywania badań naukowych oraz działalności statutowej związanej z działalnością Instytutu zostało powołanych kilkanaście zakładów doświadczalnych. Problematyka prac dotyczyła różnych dziedzin wiedzy. Były to badania w dziedzinie nauk ścisłych (fizyka, chemia) i biologicznych (farmakologia, biologia, mikrobiologia). Niektóre zakłady zajmowały się problemami będącymi na styku nauk ścisłych i biologicznych. Czasem tematy biologiczne rozwiązywane były przy pomocy metod chemicznych lub fizykochemicznych. Problematyka badań dotyczyła zarówno zagadnień wytwarzania leków, jak i analizy produktu finalnego oraz stosowania. Różnorodny materiał badawczy, jaki stanowił leki stwarzał konieczność opracowywania tematów, w których uwzględniano problemy wynikające ze składu preparatów, a także ich postaci. Niejednokrotnie impulsem do badań naukowych była konieczność analizy i eliminowania niepożądanych działań ubocznych. Do tego rodzaju prac niezbędne było śledzenie doświadczalne tych działań w organizmach żywych, przy równoczesnym opracowywaniu metod, których zastosowanie umożliwiałoby przeprowadzenie tych doświadczeń. W ostatnich latach przykładem takich prac mogą być badania na poziomie komórkowym.

Wszystkie te prace przyczyniły się do poszerzenia wiedzy i jej postępu w różnych dziedzinach nauki. Dotyczy to zarówno nauk podstawowych jak i stosowanych związanych z lekiem, jego wytwarzaniem, analizą jakości oraz stosowaniem w terapii.

Poniżej omówione zostaną szczegółowo różne kierunki badań związanych z lekiem prowadzonych w Instytucie Leków w latach 1951–2001, a zwłaszcza rozwój zastosowań analitycznych metod instrumentalnych. W dziedzinie nauk biologicznych można mówić o rozwoju mikrobiologii farmaceutycznej, a także badań z dziedziny biologii komórki. Badania leków prowadzone w Instytucie wpłynęły również w znacznym stopniu na rozwój farmakologii oraz wiedzy o antybiotykach.

W niektórych przypadkach unikalna tematyka stawiała się początkiem nowej dziedziny wiedzy. Odnosi się to zwłaszcza do grupy badań związanych z izotopowymi preparatami farmaceutycznymi oraz z materiałami medycznymi. Do grupy unikalnych badań należą także poszukiwania nowych leków oraz rozwijane w ostatnim dziesięcioleciu badania podstawowe z dziedziny teoretycznych metod obliczeniowych, stosowanych przy programowaniu związków o spodziewanym działaniu farmakologicznym.

Zarówno w dziedzinie chemii, jak i nauk biologicznych impulsem do prowadzenia badań i przygotowywania określonych opracowań były w wielu przypadkach zwiększające się wymagania jakości, a także zwiększająca się ciągle liczba leków używanych w terapii i określenie ich skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania.

Analityczne badania w dziedzinie chemii i fizykochemii

Prace badawcze Instytutu Leków w dziedzinie chemii związane są integralnie z problemami analitycznych badań leków. Już na początku działalności podstawowym zadaniem stało się opracowanie wiarygodnych metod ich oceny w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania. Obowiązującymi parametrami była tożsamość związków wchodzących w skład leków i zgodność z deklaracją. Są to prace Z. Margasińskiego, E. Szyszko, T. Kaniewskiej i współpracowników.

Dość szybko badania określające tożsamość związków i zgodność ich zawartości z deklaracją okazały się niewystarczające. Do pełnej analizy dołączono więc badania zanieczyszczeń i analizę produktów rozkładu. Ponadto leki wieloskładnikowe wymagały opracowania nowych metodyk, umożliwiających oznaczanie różnych aktywnych związków, obecnych w jednym preparacie. Poza klasyczną analizą chemiczną konieczne stało się opracowanie i wykorzystanie nowoczesnych metod instrumentalnych z zastosowaniem specjalistycznej, a czasem nawet unikalnej aparatury [32–57]. W ciągu omawianych pięćdziesięciu lat widać jak proces ten narastał i zmieniał oblicze Instytutu wyposażanego w coraz to nowocześniejszą aparaturę.

Wykorzystywano metody chromatograficzne, elektroforezę, spektrofotometrię, elektrochemię i inne nowoczesne metody instrumentalne. Były one prowadzone w 3 chemicznych zakładach Instytutu z zachowaniem podziału kompetencji

w oparciu o leki należące do różnych grup farmakoterapeutycznych. W wielu przypadkach przedmiotem badań były określone postaci leków lub złożony ich skład, co tworzyło konieczność wykonania dodatkowych opracowań metodycznych. Tak więc w Zakładzie Chemii Analitycznej w pierwszym okresie działalności opracowywano metody klasyczne do badań leków działających na układ krążenia, nasennych, przeciwbólowych, psychotropowych, moczopędnych, przeciwwirusowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, znieczulających, cytostatyków, hormonów. Badane były zarówno leki stosowane w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej.

W pracach naukowo-badawczych prowadzonych w pierwszych dwóch dziesięcioleciach istnienia zakładu można wyodrębnić kilka grup zagadnień. Pierwsze to opracowywanie metod badania preparatów wieloskładnikowych. Dla przykładu można wymienić metody oznaczania alkaloidów tropowych, strychniny, rezerpiny, alkaloidów sporyszu, kardenolidów, teofiliny, kofeiny i atropiny występujących obok siebie. Drugim przykładem mogą być preparaty złożone zawierające aspirynę farmaceutyczną i kofeinę lub nowalginę, piramidon, fenacetynę i luminal. Wiele opracowań dotyczyło antybiotyków: erytromycyny, neomycyny, nystatyny.

Drugim kierunkiem analitycznym była identyfikacja i oznaczanie barwników stosowanych w lecznictwie lub w barwieniu leków.

W tych latach rozpoczęto także badania rozkładu i jego kinetyki w odniesieniu do pochodnych teofiliny, niektórych leków diuretycznych, nitrogliceryny i wielu innych.

Innym kierunkiem prac były badania z zastosowaniem różnych technik chromatograficznych służących do analizy ciał czynnych i produktów rozkładu, m.in. alkaloidów sporyszu, sulfonamidów, pochodnych kwasu barbiturowego i innych związków. Opracowano także metody kompleksometryczne oznaczania cynku, wapnia, glinu i magnezu, niektórych barwników oraz badania składu i trwałości kompleksów jonów rtęciowych z 4/2-pirydylazo-rezorcyną.

Zajęto się także metodyką mikrooznaczania pierwiastków fluoru, chloru, siarki, arsenu w lekach po spaleniu metodą Schönigera oraz opracowano metody oznaczania w lekach różnych grup funkcyjnych.

W dalszych latach działalności Zakładu Chemii Analitycznej kontynuowano opracowywanie różnych metod z zakresu analizy instrumentalnej, w miarę rozszerzania się zakresu obowiązujących badań środków farmaceutycznych.

Dotyczyło to kompleksowych badań polarograficznych flutamidu, polarograficznych H_2 -blokerów, chlorowodorku pirenzypiny, leków hipotensyjnych, barwników oraz niektórych cytostatyków. Należą tu również badania oscylometryczne pochodnych benzodwuzepiny, chlorambucylu i ranitydyny. Do grupy

badan nad nowymi metodami instrumentalnymi należą także prace z zakresu od dawalności azotanów organicznych stosowanych naskórnice oraz opracowanie dotyczące metod uwalniania i oznaczania substancji czynnych z form leków (np. cymetydyna, cyklofosamid, polopiryna, hydrochlorotiazyd, sorbonit). Do tej grupy tematycznej można zaliczyć także badania preparatów kontrastowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kompleksowe oznaczanie pochodnych kwasu difosforowego, badania preparatów z torfu.

Obszerną grupę badań stanowią dalsze zastosowania metod chromatograficznych. Należą tu badania metodą chromatografii gazowej np. fentanylu, pochodnych tioksantenu, przeciwgrzybiczych pochodnych imidazolu, leków psychotropowych. Wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) zastosowano w badaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, pochodnych imidazolu i innych.

Zastosowanie nowoczesnych metod instrumentalnych pozwoliło także na opracowanie oznaczania obok siebie związków w wieloskładnikowych preparatach przeciwhistaminowych.

Wśród wielu prowadzonych prac dość liczną grupę stanowią opracowania metod badania i oceny preparatów rozłożonych oraz identyfikacji niektórych produktów rozkładu. Badano rozkład atenololu, pefloksacyny, chlorambucylu, heparogenu, klotrymazolu, pochodnych imidazolu, kwasu pirydynodikarboksylowego.

Do odrębnej grupy tematycznej na styku biologii i chemii należą badania prowadzone w celu izolacji, identyfikacji i oznaczania leków w płynach ustrojowych. Obejmowały one opracowanie metod oznaczania we krwi minoksydylu, acebutololu, glikonuridu, fluoropochodnych benzodwiazepiny, cytostatyków, leków psychotropowych oraz w mleku kobiet kwasu walproinowego, lamotryginy i karbamazepiny.

Opracowania metodyczne Zakładu Chemii Analitycznej zostały opublikowane w kilku wydawnictwach monograficznych Instytutu Leków. Są to:

- *Metody badania środków leczniczych*. PZWL, 1959, pod redakcją doc. Z. Margasińskiego,
- *Metody badania leków*. PZWL, 1974, pod redakcją doc. dr hab. E. Szyski,
- *Polskie Leki Weterynaryjne*. PWRiL, 1962, pod redakcją mgr K. Piotrowskiego,
- *Chromatografia cienkowarstwowa w analizie farmaceutycznej*. PZWL, 1973, pod redakcją prof. B. Borkowskiego,
- *Instrumentalne metody analityczne*. PZWL, 1970, doc. dr hab. E. Szyszko.

Drugi z zakładów chemicznych Instytutu, noszący nazwę Zakładu Chemii Farmaceutycznej w początkowym okresie działania zajmował się głównie opracowywaniem klasycznych metod analizy chemicznej leków, np. oznaczania (są to prace S. Ramotowskiego) zawartości metenaminy, potasu, piperazyny, pioktaniny, etakrydyny, tiaminy, 8-hydroksychinoliny za pomocą czterofenylboranu sodu, zaś do oznaczania papaweryny, niketamidu, strychniny i kokainy, chininy i sparteiny

zastosowano sól Reineckiego [58–61, 63]. Jednak już w 1968 roku wprowadzono do analizy leku elektrochemiczną metodę instrumentalną [59], a dwa lata później opublikowano 6 prac poświęconych chromatografii cienkowarstwowej pochodnych fenylopirazolonu i pirazolidyny, hydantioniny, barbituranów, aniliny i p-aminofenolu, sulfonamidów oraz pochodnych kwasu salicylowego.

Również w tym okresie w zakładzie podjęto prace doświadczalne na styku biologii i chemii z zakresu analityki klinicznej. Były to badania nad izolacją, wykrywaniem i oznaczaniem stężenia leków w płynach ustrojowych. Są to prace J. Tyfczyńskiej i współpracowników [62, 65, 69].

W tym samym czasie nowo utworzona Pracownia Leków Infuzyjnych systematycznie zajęła się opracowywaniem ujednoliconych metod badania preparatów do podawania pozajelitowego [64–66], a następnie w rozdziale *Infusiones* podręcznika: *Metody badania leków* pod redakcją doc. dr E. Szyszki (PZWL, Warszawa 1974) opublikowano opracowanie ujednoliconych metod badania 10 wieloelektrolitowych płynów infuzyjnych. Do kontroli tych preparatów oprócz metod klasycznych oznaczania zawartości potasu, wapnia, magnezu i mleczanów zastosowano, spontanicznie rozwijającą się na świecie w latach osiemdziesiątych, metodę absorpcyjnej spektrometrii atomowej z atomizacją bezpłomieniową do oznaczania leczniczych pierwiastków oraz toksycznych metali pochodzących z surowców, opakowań i zamknięć użytych do produkcji [67].

Do oceny jakości surowców i preparatów do podawania pozajelitowego zastosowano ponadto spektrofotometryczną i chromatograficzne metody badania obecności produktów termicznego rozkładu glukozy, pomiary osmolarności metodą krioskopową i przy użyciu błony półprzepuszczalnej oraz metodę konduktometryczną do pomiaru przewodnictwa elektrycznego właściwego wody przeznaczonej do iniekcji.

W Zakładzie Chemii Farmaceutycznej w latach 1971–1975 prowadzone były również badania analityczne nad zastosowaniem kompleksowych soli rodanekowych chromu do oznaczania leczniczych zasad organicznych pochodnych fenotiazyny, dwubenzozepiny, dwubenzocykloheptenu, tioksantenu, związków miejscowo znieczulających i niektórych alkaloidów. Były to prace A. Olecha [63]. Badania te pozwoliły na ustalenie zależności między strukturą cząsteczki zasad organicznych o zróżnicowanej zasadowości jej centrów a zdolnością reagowania z odczynnikami solotwórczymi. Opracowano wtedy metody oznaczania 32 substancji leczniczych i niektórych postaci tych leków.

W latach dziewięćdziesiątych na zlecenie ministerstwa zdrowia w ramach programu resortowego MZ-VII/251 wykonano w zakładzie badania 57 preparatów ziołowych, pochodzących z aptek, określając zawartość toksycznych pierwiastków (Cd, Pb, Cu) przy zastosowaniu absorpcyjnej spektrometrii atomowej [67].

Zakład Chemii Farmaceutycznej Instytutu Leków został w pełni przygotowany do przeprowadzania niezwykle trudnej analizy pierwiastków na poziomie śladowym. Wykonywane były m. in. oznaczenia zawartości cynku, magnezu, wapnia w odżywkach leczniczych, badania preparatów selenowo-cynkowych, oznaczania zanieczyszczeń arsenem, kadmem, ołowiem w ziołach i preparatach pochodzenia naturalnego oraz glinu w płynach do dializy.

W Zakładzie Chemii Farmaceutycznej w badaniach stosowano oznaczenia polarymetryczne, osmometryczne, chromatograficzne (TLC), a specjalizowano się w zastosowaniu metod elektrochemicznych. Były to głównie prace Z. Fijałka i współpracowników [72–76]. Z metod elektrochemicznych należy wyszczególnić: miareczkowanie potencjometryczne, konduktometrię, oznaczenia z zastosowaniem elektrod jonoselektywnych (fluorkowa, jodkowa, sodowa, potasowa), metody polarograficzne i woltamperometryczne z zastosowaniem elektrod rtęciowych (kapiącej, wiszącej i o kontrolowanym narastaniu kropli) oraz dyskowych stałych (węglowej, złotej, platynowej). Badania te wykonywane były przy zastosowaniu w pełni zautomatyzowanych woltamperometrów umożliwiających otrzymanie wydruków pełnych procedur analitycznych i obliczeń zgodnie z wymaganiami GLP.

Działalność naukowa zakładu związana była głównie z opracowywaniem i doskonaleniem metod badawczych stosowanych do kontroli i oceny środków farmaceutycznych, ale prace te prowadzono z zastosowaniem najnowszych i najbardziej nowoczesnych metod instrumentalnych. Były to: badania nowych preparatów i opracowywanie dla nich metod elektrochemicznego oznaczania substancji czynnych, środków konserwujących oraz produktów rozkładu.

Od roku 1974 w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej obserwowany był dynamiczny rozwój w zakresie opracowywania, a następnie zastosowania w analizie leków innych metod instrumentalnych: spektrometrii atomowej i elektrochemii. Umożliwiały one prowadzenie bardzo precyzyjnych badań obecności pierwiastków śladowych w lekach. Były to głównie prace Z. Fijałka i współpracowników [69–76].

W ostatnich latach Pracownia Spektrometrii Atomowej tego Zakładu specjalizowała się w analizie techniką bezpłomieniową absorpcyjnej spektrometrii atomowej (AAS) oraz spektrometrią masową z plazmą indukcyjnie wzbudzoną (ICP-MS). W 1999 roku zakład, jako pierwszy w Polsce, został wyposażony w spektrometr masowy z plazmą indukcyjnie sprzężoną VG PlasmaQuad 3 firmy VG Elemental. Technika ICP-MS pozwalała na oznaczanie pierwiastków na poziomie kilku ng/l (ppt), przy jednoczesnej analizie ich składu izotopowego. Kwadrupolowy analizator mas umożliwiał pomiar w zakresie od 1 do 255 atomowych jednostek masy (AMU), możliwe było więc oznaczanie prawie wszystkich znanych pierwiastków. Technika ICP-MS charakteryzuje się szerokim zakresem dynamicznym. W jednym cyklu pomiarowym oznacza się równolegle

pierwiastki główne – na poziomie ppm i śladowe – na poziomie ppt. Analizator wielokanałowy pozwala na zapis pełnego widma masowego, jego fragmentu, monitorowanie pojedynczego izotopu lub rejestrację sygnału w czasie.

W badaniach naukowych stosowano najnowsze metody woltamperometryczne oraz metodą elektrochemicznej mikrowagi kwarcowej (EQCM), służącą do oznaczania tożsamości i zawartości substancji należących do różnych grup terapeutycznych (np. cytostatyki, pochodne imidazolu, konserwanty), w różnych postaciach leku i w materiale biologicznym. Metodą elektrochemicznej mikrowagi kwarcowej badano procesy adsorpcji oraz mechanizmy reakcji elektrodowych.

W ostatnich latach badane środki farmaceutyczne to leki z różnych grup farmakoterapeutycznych: analgetyki, sercowo-naczyniowe, anestetykimięscowo i ogólnie znieczulające, stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, m. in. neutralizujące kwas solny, leki okulistyczne, środki rentgenodiagnostyczne, ponadto preparaty dermatologiczne (maści, pudry, kremy, sole do kąpieli), stomatologiczne (pasty, płyny, gumy do żucia zawierające fluor, amalgamaty). Badano preparaty zawierające jod, makro- i mikroelementy (np. preparaty uzupełniające niedobory wapnia, magnezu, cynku, żelaza, potasu), sulfonamidy oraz cytostatyki zawierające w swej budowie platynę.

Trzecim zakładem zajmującym się analitycznymi problemami chemicznymi w Instytucie Leków był Zakład Analizy Fizykochemicznej. Podstawową tematyką prowadzonych prac naukowo-badawczych było, podobnie jak w dwóch pozostałych zespołach chemicznych, opracowywanie metod instrumentalnych do badań leków (prace I. Wilczyńskiej-Wojtulewicz i wsp. [77–96]). Były to metody spektropolarymetryczne, chromatograficzne i wiskozymetryczne. Ponadto w zakresie działalności zakładu znalazło się badanie szybkości uwalniania się związków czynnych z leków (*dissolution test*). Wśród wielu nowoczesnych badań specjalistycznych należy jeszcze wymienić prowadzone analizy preparatów wziewnych w urządzeniu do rozfrakcjonowywania cząstek różnej wielkości, symulującym układ oddechowy (*Stage Impinger*). Badania takie w ocenie leków wziewnych są zgodne z aktualnymi wymogami *Farmakopei Europejskiej*.

Poza pracami ściśle metodycznymi w ramach prac naukowo-badawczych Zakładu znalazły się zagadnienia związane z ustalaniem danych fizykochemicznych dla nowych związków. Sformułowano także podstawy teoretyczne niektórych technik analitycznych. Osobnym problemem, będącym przedmiotem jednej rozprawy habilitacyjnej, było teoretyczne badanie mechanizmów molekularnych działania leków.

Z innych szczegółowych tematów badawczych o znacznej randze naukowej należy wymienić:

- Poszukiwanie nowych metod oznaczania niektórych pochodnych dwufenylometanu (doktorat 1966),

- Przegrupowanie wodoronadtlenkowe pochodnych benzhydrolu w roztworach nadtlenu wodoru i kwasu solnego i jego zastosowania analityczne (praca habilitacyjna 1974),
- Poszukiwanie metod identyfikacji i oznaczania nowych N-glukozydowych pochodnych tiosemikarbozydów i pirydoksadiozoli (doktorat 1982),
- Metody oznaczania niektórych kwasów aromatycznych i ich pochodnych w lekach i materiale biologicznym (doktorat 1988),
- Zastosowanie chromatografii cieczowej do badania oddziaływań międzycząsteczkowych ze szczególnym uwzględnieniem związków steroidowych.

Należy zaznaczyć, że wszystkie te podjęte tematy badawcze stały się podstawą do uzyskania przez pracowników stopni naukowych, równocześnie przyczyniając się do coraz bardziej precyzyjnej i nowoczesnej oceny jakości leków. Te metody badań zostały opublikowane w dwóch książkach: *Metody badania środków leczniczych*, pod redakcją Z. Margasińskiego i *Metody badania leków* pod redakcją E. Szyszki. Ponadto opracowania znalazły się jako monografie w IV i V wydaniu *Farmakopei Polskiej*.

Chemiczne badania podstawowe

Komputerowe programowanie nowych leków

Wśród prac naukowo-badawczych należących do problematyki chemicznej znalazły się teoretyczne badania podstawowe dotyczące metod komputerowego programowania związków chemicznych o spodziewanym działaniu farmakologicznym (farmakoterapeutycznym). Były to głównie prace A. P. Mazurka i współpracowników [97–119]. Prowadzono w latach 90-tych prace z zakresu badań:

- a) substancji aktywnych wobec receptorów histaminowych H1, H2, H3, i modelowanie receptora H2,
- b) wiązania wodorowego molekuł czynnych farmakologicznie,
- c) izomerii cząsteczek aktywnych biologicznie: konformacji, tautomerii, izomerii podstawienia i położenia,
- d) spektroskopii molekuł o znaczeniu farmakologicznym,
- e) izomerii topologicznej.

Te nowoczesne badania teoretyczne wymagające odpowiedniego wyposażenia aparaturowego zwłaszcza w zespół komputerów i aparaty do analizy instrumentalnej stanowią niewątpliwie wkład w naukę podstawową w dziedzinie fizykochemii.

Spektrometria masowa

W ostatnim dziesięcioleciu XX wieku rozwinęły się także w Instytucie Leków badania podstawowe z użyciem metody spektrometrii masowej (MS). Metoda ta należąca do grupy metod analizy instrumentalnej, służy głównie do badań jakościowych i ilościowych substancji organicznych. Używana jest do identyfikacji

i badań strukturalnych zarówno głównych składników, jak i śladowych ilości zanieczyszczeń. Identyfikacji dokonuje się na podstawie widm masowych, które są charakterystyczne dla danego związku chemicznego.

Posiadanie przez Instytut Leków aparatury do przeprowadzania takich badań umożliwiło wykonywanie badań strukturalnych próbek izolowanych lub syntetyzowanych w Instytucie. Przy użyciu tej aparatury dokonuje się obecnie analiz jakościowych mieszanin i czystych związków organicznych, a krajowe i zagraniczne środki farmaceutyczne testuje się pod kątem czystości i tożsamości struktury na podstawie uzyskanego widma masowego. Badania tą metodą wykorzystywane są w działalności rejestracyjnej leków. Opracowana została i opublikowana w V wydaniu Farmakopei Polskiej monografia poświęcona spektrometrii MAS. W ten sposób metodyka ta znalazła się wśród metod farmakopealnych zalecanych do praktycznego stosowania w badaniach jakości środków farmaceutycznych [120–127].

Naukowe badania własne Pracowni, zlecane również przez jednostki zewnętrzne, obejmowały opracowywanie metodyki otrzymywania widm masowych przy zastosowaniu różnych technik jonizacji. W zakresie tych zagadnień Pracownia współpracowała z Instytutem Chemii Przemysłowej Wydziału Farmacji Akademii Medycznej i Instytutem Farmaceutycznym. Pracownia prowadziła szkolenia w zakresie swojej specjalności, odbywały się tu także praktyki wakacyjne studentów.

Rezonans magnetyczny

Innym przykładem badań podstawowych w dziedzinie chemii prowadzonych w latach 90-tych są prace z użyciem unikalnego spektrometru NMR (jądrowy rezonans magnetyczny). Są to prace L. Kozerskiego i wsp. [128–148]. Wykonywanie takich badań okazało się konieczne w związku z coraz częściej pojawiającymi się w normach rejestracyjnych leków badaniami z użyciem powyższej metody. Jest ona traktowana obecnie jako farmakopealna, a opis jej można znaleźć w wielu farmakopeach. Uważa się, że metoda spektroskopowa jądrowego rezonansu magnetycznego jest komplementarna do innych metod, np. HPLC, obecnie najczęściej wykorzystywanej w kontroli czystości leków.

W badaniach kontrolnych metodę NMR stosuje się przy rejestracji leków zgodnie z wymaganiami farmakopei i normami producentów. Szczególnie przydatna jest przy oznaczaniu zgodności składu i czystości izomerycznej i enancjometrycznej składników w porównaniu z wzorcami farmakopealnymi. Inne prace dotyczą opracowania wzorcowych widm NMR dla preparatów krajowych i zagranicznych.

Działalność naukowo-badawcza pracowni NMR obejmowała prace z dziedziny biofizyki i biochemii (tzw. „Life science”) [128–148]. Były to badania strukturalne preparatów i prekursorów kontrolowanych przez Instytut Leków,

a także badania zlecane przez różne jednostki krajowe. Badania własne pracowni dotyczyły oddziaływań biocząsteczek z lekami na poziomie atomowym (oddziaływań środków farmaceutycznych i innych ligandów chemicznych z dimerami cząsteczek biologicznie czynnych). Prace te wykonywane były z użyciem heterojądrowego rezonansu magnetycznego i obejmowały badania ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{19}F , ^{17}O . Prowadzono także prace z zakresu modelowania molekularnego przestrzeni konformacyjnej ligandów farmaceutycznych w definiowaniu farmakoforów leków. Badania te wykonywane były we współpracy z Pracownią Metod Teoretycznych i Obliczeń Instytutu Leków. Ponadto wykonywano podstawowe badania spektralne metodą NMR i doskonalono metodykę badania oddziaływań międzycząsteczkowych.

Przykładem takich badań w odniesieniu do leków może być „Topotecan” – lek przeciw białaczce, w którym ustala się typ działań z DNA naturalnym i związanym w kompleksie z topoizomerazą I. Podobne badania wykonywano dla potencjalnego leku immunomodulującego – genisteiny. Kierujący tymi pracami prof. L. Kozerski wspólnie z A. Ejchardem jest współautorem autorem podręcznika akademickiego pt. *Spektrometria magnetycznego rezonansu jądrowego*, PWN, Warszawa 1988.

Synteza chemiczna nowych leków

W okresie 50-ciu lat działalności Instytutu Leków wykonywano w nim również prace poświęcone syntezie nowych leków. W istniejącym w latach 1956–1984 Zakładzie Nowych Leków prace badawcze koncentrowały się wokół 3 głównych kierunków. Pierwszy dotyczył syntezy nowych pochodnych układów heterocyklicznych o spodziewanym działaniu na układ krążenia lub o działaniu rozkurczowym. Drugi kierunek dotyczył pochodnych kwasów aromatycznych o działaniu żółciopędnym, trzeci wreszcie – reprezentowany głównie w późniejszych latach działalności zakładu – obejmował prace nad otrzymywaniem glukozydów różnego typu na drodze pełnej syntezy [149–173]. Zajmowali się tym: S. Biniecki, W. Wieniawski i współpracownicy.

Pierwszy kierunek badań, dotyczący syntezy nowych pochodnych układów heterocyklicznych, był prowadzony w Zakładzie Nowych Leków głównie w latach 1956–1962, gdy kierownikiem zakładu był prof. Biniecki. Były to badania realizowane równolegle pod jego kierunkiem w Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych na Wydziale Farmacji AM w Warszawie i dotyczyły pochodnych wielu układów azotowych: izochinoliny, pirolidyny, chinoksoliny, chinazoliny, benzotiazolu i ftalazyny. Najciekawsze wyniki uzyskano w badaniach pochodnych ftalazyny. Dokonano tu syntezy kilku pochodnych i otrzymano wśród nich N-karboetoksy-1-ftalazynohydrazynę, która wykazała silne działanie

hipotensyjne, równe działaniu apresoliny, przy kilkakrotnie mniejszej toksyczności. Związek zsyntetyzowany przez Binięckiego i Izdebskiego został wprowadzony do leczenia w roku 1964 pod nazwą „Binazin” produkcji Pabianickich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa”. Pod nazwą międzynarodową todralazyne był stosowany także poza Polską, m. in. w Japonii.

Drugi główny kierunek badawczy Zakładu Nowych Leków – to badania nad amidami kwasów hydroksycynamonowych, a także nad niektórymi pochodnymi kwasów hydroksybenzoesowych. Badania te miały na celu syntezę nowych związków, wykazujących działanie żółciopędne. Grupa leków mających takie działanie wydawała się ważna z powodu często występujących w populacji dysfunkcji wątroby i zwiększającego się zużycia leków żółciopędnych. Konieczność długotrwałego ich stosowania czyniła celowym poszerzenie tej grupy środków farmaceutycznych.

W latach 1963–1967 otrzymano syntetycznie wiele nowych amidów kwasów hydroksycynamonowych. Badania Wieniawskiego i Kołodyńskiej doprowadziły do otrzymania wolnych amidów kwasu kawowego, ferulowego oraz synapinowego. W badaniach farmakologicznych wykazano silne działanie żółciopędne amidu kwasu 3-metoksy-4-hydroksycynamonowego (ferulamidu). Działanie to okazało się na tyle skuteczne, że Wrocławskie Zakłady Zielarskie „Herbapol” wprowadziły ferulamid jako składnik czynny preparatu żółciopędnego *Raphacholamid*. Preparat ten produkowany był od 1973 roku do lat dziewięćdziesiątych.

Trzeci kierunek badań Zakładu Nowych Leków stanowiły badania pochodnych związków glukozydowych czynnych farmakologicznie. Współczesna wiedza o procesach metabolicznych, jakim ulegają leki w organizmie żywym, choć niepełna, pozwala już na próby świadomej syntezy związków chemicznych, które mogą wywierać optymalne działanie farmakologiczne. W próbach takiej syntezy wykorzystywana jest znajomość przemian, jakim dana cząsteczka będzie podlegać w organizmie. Jednym ze sposobów dokonania tego typu modyfikacji jest blokowanie niektórych grup aktywnych przy użyciu reszt cukrowych. Można wtedy oczekiwać, że uzyskana substancja będzie miała przedłużone działanie. Można także spodziewać się, że obecność dużej reszty cukrowej o charakterze hydrofilowym może wywierać wyraźny wpływ na migrację związku przez błony komórkowe.

Wykonane prace w Zakładzie Nowych Leków dotyczyły N-glukozydów i O-glukozydów. Uzyskane wyniki w tym cyklu prac wskazały na dużą trwałość wiązania O-glukozydowego w przebiegu licznych reakcji syntetycznych, co może w przyszłości znaleźć zastosowanie przy syntezie dalszych pochodnych glukozydowych. Ważne badania syntetyczne w dziedzinie pochodnych cukrowych

dotyczyły również N-glukozydów. Poza wieloma zsyntetyzowanymi pochodnymi, uzyskano w tym cyklu prac nie opisane dotąd izotiocyjanocykry.

Dodatkowym kierunkiem badań Zakładu Nowych Leków były prace nad uzyskiwaniem układów czterocyklicznych występujących w niektórych środkach o działaniu psychotropowym.

Inne badania w dziedzinie chemii

Leki roślinne

Leki pochodzenia roślinnego stanowią dużą grupę preparatów farmaceutycznych o specyficznych właściwościach wymagających stosowania, poza klasycznymi, często zespołu specjalnych metod analizy. Widać to wyraźnie na przykładzie rozwoju prac badawczych Zakładu Leków Pochodzenia Naturalnego, istniejącego w Instytucie Leków od roku 1956 [174–205].

W pierwszym okresie działalność naukowa zakładu rozwijała się w kilku kierunkach. Wykonano szereg prac dotyczących oceny wartości surowców roślinnych i zawartości w nich ciał czynnych, np. badanie zawartości kwasu askorbinowego w owocach róży, olejku w ziele tymianku, śluzu w nasionach lnu, garbników w dębiankach, salicynow i innych glikozydów fenolowych w korze wierzby. Zajmowano się także wykrywaniem zafałszowań w lekach roślinnych. W wyniku tych prac skorygowano wymagania farmakopealne dla niektórych surowców lub wprowadzono do lecznictwa nowe, bardziej wartościowe. Poprawiono także niektóre obowiązujące metody oceny analitycznej. Są to prace H. Ludwickiego, R. Danielaka, M. Sobiczewskiej i współpracowników [174–199].

Wykonano także wiele prac z zakresu oznaczania antrapochodnych w surowcach i lekach roślinnych. Do badań tych opracowano metodę spektrofotometryczną i oceniono wiele krajowych preparatów leczniczych zawierających antrapochodne. Przy okazji tych badań opracowano metodę ekstrakcji ciał czynnych.

Na uwagę zasługują także prace nad oceną chemiczną i biologiczną wartości taniny różnego pochodzenia. Do tradycyjnych badań farmakognostycznych wprowadzono w tym okresie wiele nowszych metod instrumentalnych. I tak chromatografią bibułową badano *Intractum Hyperici*, identyfikowano soki roślinne, flawonoidy. Chromatografię cienkowarstwową zastosowano w badaniu porównawczym leków olejkowych. Metodami fizykochemicznymi dokonywano pomiarów lepkości (surowce śluzowe) i wytrzymałości (żel agarowy). Wyniki tych prac umożliwiły naukową selekcję surowców i dopuszczenie do lecznictwa tylko materiałów o wysokiej zawartości ciał czynnych. Badania te dotyczyły leków i surowców krajowych i zagranicznych i były cennym wkładem do oceny polskich roślinnych środków farmaceutycznych.

Do grupy prac dotyczących jakości surowców roślinnych i otrzymywanych z nich leków galenowych należy cykl badań nad oznaczaniem zawartości metali ciężkich. Badania te wykonywano opracowaną metodą elektroforetyczną. Oznaczano zawartość ołowiu, miedzi, cynku i żelaza, wskazując równocześnie producentowi źródła zanieczyszczeń w wytwarzanych preparatach galenowych. Równocześnie otrzymane wyniki posłużyły do korygowania wymagań farmakopealnych w zakresie dopuszczalnych zanieczyszczeń metalami ciężkimi.

Wiele prac zakładu poświęcone było określaniu trwałości preparatów roślinnych i galenowych i spadku zawartości ciał czynnych w okresie przechowywania. W wyniku tych badań przemysł zielarski wprowadził obowiązkowe oznaczanie zawartości olejków w niektórych mieszkankach ziołowych i granulatach, a także zastosował opakowania zmniejszające straty olejku w czasie przechowywania. W badaniach trwałości zajmowano się także surowcami goryczowymi i wykazano ich znaczną trwałość w czasie przechowywania.

Do badań leków galenowych wprowadzono szereg nowych metod instrumentalnych. Metody kompleksometryczne wykorzystano w oznaczaniu rtęci, ołowiu, bizmutu w różnych preparatach galenowych (*Oleum i Spiritus Sinapis, Emplastrum Plumbi simplex, Unguentum Plumbi oxydati, Unguentum Hydrargyri*). Na uwagę zasługuje praca o oznaczaniu bizmutu w złożonych preparatach farmaceutycznych z wykorzystaniem metody dotychczas nie stosowanej w badaniach leków.

W pracy o oznaczaniu kamfory w preparatach galenowych zastosowano metodę kolorymetryczną, dającą powtarzalne i dokładne wyniki. W ramach badań alkaloidów wykonano szereg prac dotyczących oznaczania tych związków w surowcach, płynach iniekcyjnych i złożonych preparatach farmaceutycznych. Opracowano metodę oznaczania zawartości alkaloidów tropinowych (czopki *Spasticol* i *Hemorol*) i ujednolicono metodę oznaczania morfiny w opium i preparatach galenowych. W badaniach tych zastosowano metodę chromatograficzną. Z innych prac o znaczeniu priorytetowym należy wymienić badania oznaczania boldyny w *folium Boldo* i preparacie *Boldine* – rutozydu, eskuliny i escyny.

Na uwagę zasługuje także praca o poszukiwaniu rotenoidów w *Amorpha fruticosa* oraz oznaczaniu magnofloryny w różnych gatunkach rutewek, kurkuminy w wyciągach z kłączy kurkumy oraz cefeliny w *Radix Ipecacuanhae*. Podjęto również badania nad oceną wartości kłączy i korzeni kozłka lekarskiego, oznaczając w nim walepotriaty warunkujące sedatywne działanie preparatu.

W późniejszych latach rozpoczęto i kontynuowano badania pozostałości pestycydów w leczniczych surowcach roślinnych, olejkach i lekach roślinnych. Badania niektórych surowców wykazały szczególnie dużą zawartość pestycydów, znacznie przewyższającą granice dopuszczalne dla środków spożywczych. W Zakładzie Leków Galenowych zajmowano się także badaniem różnych postaci leku.

W toku przeprowadzania prac naukowych i kontrolnych niejednokrotnie napotymano konieczność wprowadzenia nowych przyrządów i aparatów w celu uwzględnienia aktualnych wymogów i kryteriów oceny. I tak wskazano na możliwość wykorzystania aparatu Derynga do badania niektórych złożonych emulsji. Także opracowano własne oryginalne wersje aparatów do pomiaru czasu rozpadu tabletek i badania wytrzymałości żelu agarowego. W czasach ogólnego braku aparatury prace te miały niebagatelne znaczenie i umożliwiały wykonywanie wielu analiz, koniecznych do oceny różnych postaci środków farmaceutycznych pochodzenia roślinnego. Tak badano tabletki i drażetki roślinne, granulaty. Ustalono skład sztucznych soków trawiennych niezbędny do przeprowadzania tego rodzaju badań. Wiele tych prac wykorzystano przy opracowywaniu nowych wymagań dla monografii farmakopealnych, co miało niewątpliwie wpływ na poziom oceny jakości leków. W badaniu różnych postaci leku opracowano dla maści sposób określania wielkości cząstek substancji stałych, stopnia konsystencji i zawartości wody oraz podano propozycję odpowiednich wymagań.

Okres poczynając od lat 80-tych charakteryzuje się dużym rozwojem zagadnień naukowych związanych z opracowywaniem nowoczesnych metod instrumentalnych, stosowanych do badań i oceny leków roślinnych [198–205]. Były to ilościowe metody chromatograficzne, spektrofotometryczne, opracowano też metodykę miareczkowania ilościowego w środowisku bezwodnym i inne metody niezbędne w analizie leków roślinnych. W zakładzie opracowywano też wiele norm i metod badań nowych preparatów, zgodnie ze współcześnie obowiązującymi wymaganiami zarówno dla leków krajowych, jak i zagranicznych. Bardzo żywa była współpraca z polskim przemysłem farmaceutycznym produkującym leki roślinne.

Przedmiotem zainteresowania w prowadzonych badaniach naukowych były zwłaszcza alkaloidy, flawonoidy, antocjany. Badania nad saponinami stały się przedmiotem rozprawy doktorskiej Lecha Stachurskiego, zagadnienia opracowywane w Pracowni Farmakognostycznej były tematem doktoratu Janiny Wierzbowicz. Urszula Krawczyk uzyskała stopień doktora na węgierskim uniwersytecie także na podstawie prac naukowych robionych w Zakładzie Leków Pochodzenia Naturalnego. Przykłady tych doktoratów świadczą niewątpliwie o poziomie badań prowadzonych w tych latach w Zakładzie, a także o przyjaznej atmosferze tworzonej pracownikom do realizacji ich ambitnych zamierzeń.

Wśród wielu opracowywanych zagadnień w Zakładzie Leków Pochodzenia Naturalnego przedmiotem zainteresowania były także badania różnych form leków (np. twardość, rozpad, oddawalność). Badano i oceniano najnowsze preparaty pochodzenia naturalnego lub przekształcane, występujące na światowym rynku farmaceutycznym. Przykładem mogą być leki cytostatyczne. Zakład potrafił sobie poradzić także z oceną leków ze wschodu, które zwykle przysyłane były do badań bez norm.

Innym kierunkiem badań było zagadnienie bezpieczeństwa stosowania leków, analiza surowców, badania substancji czynnych i zanieczyszczeń. Niektóre prace, jak np. oznaczanie szkodliwych pierwiastków, wykonywane były we współpracy z Zakładem Chemii Farmaceutycznej Instytutu. W latach pięćdziesiątych szczególnie interesowano się bezpieczeństwem stosowania preparatów zawierających związki antranoidowe.

W ostatnim dziesięcioleciu poza kontynuacją wcześniejszych problemów zakładu, wśród planów badawczych była ocena czystości ziół i opracowanie polskiej mapy ziół. Zakład interesował się także metodami i oceną działania narkotycznego (np. w *Canabis sativa* i *indica*), a także kontynuował badania surowców saponinowych. Innym przedmiotem badań były surowce przeciw-cukrzycowe (*Galega officinalis*) oraz rośliny adaptogenne, których stosowanie pomaga przystosować się do trudnych warunków (np. *Leuzea cartamoiges*). W planach Zakładu znalazły się także prace nad roślinnymi surowcami pirolidynowymi, hepatotoksycznymi. Warte odnotowania jest badanie i ocena leków homeopatycznych, tak obecnie poszukiwanych i chętnie używanych.

W pracach zakładu zarówno kontrolnych, jak i naukowych stosowano nowoczesne metody instrumentalne: wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC), densytometrię, spektrofotometrię. Zakład był wyposażony w aparaturę umożliwiającą prowadzenie takich badań. Do celów dokumentacyjnych służył wideoskaner.

Leki izotopowe

Uruchomienie przez Instytut Badań Jądrowych w 1960 roku produkcji jodu-131 dla celów terapeutycznych i diagnostycznych postawiło Instytut Leków przed koniecznością zorganizowania komórki zdolnej do oceny, kontroli i atestacji tego preparatu.

W roku 1960 stosowanie związków znakowanych w medycynie miało już swoją historię liczącą około 35 lat. Radiofarmaceutyki, związki chemiczne zawierające w swojej strukturze radioaktywny atom, znalazły w medycynie duże zastosowanie. Ilości izotopu są w nich tak małe, że nie zaburzają równowagi fizjologicznej organizmu, co pozwoliło na ich użytkowanie zarówno w diagnostyce, jak i terapii.

Po raz pierwszy związki znakowane zastosował w roku 1924 Harrey do śledzenia wielu przemian ustrojowych. Potem opracowano wiele testów diagnostycznych i terapeutycznych z użyciem coraz większej liczby izotopów o rozszerzonym zakresie stosowania. Obecnie dzięki preparatom znakowanym można uzyskać wszystkie informacje o topografii lub czynności narządów, co nie jest osiągalne przy użyciu metod klinicznych. Także w Polsce po II wojnie światowej użytkowanie izotopów promieniotwórczych w lecznictwie zaczęło wzrastać z roku na rok. Zaczęto stosować radionuklidy, preparaty znaczone ^{131}I , jak jodek

sodu, róż bengalski, albumina i makroglobulina ludzka, ^{99m}Tc technet i inne. Często używać również związków fosforu.

Radiofarmaceutyki są przygotowywane jako proste roztwory soli oraz jako złożone związki organiczne. Zależnie od właściwości fizycznych i chemicznych oraz postaci różne są drogi wprowadzania leku do organizmu. Najbardziej typowe to postać doustna, do inhalacji, do użycia miejscowego oraz pozajelitowego (dożylnego, dotętniczego, podskórnego, śródskórnego i dootrzewnowo). Zależnie od postaci i sposobu wprowadzania do organizmu różne są wymagania dla oceny ich prawidłowej jakości zarówno z punktu widzenia skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania. Wymagania te podane są w farmakopeach i normach producenta. Aby im sprostać konieczne są badania chemiczne i biologiczne. W obrębie badań chemicznych uwzględnia się określanie czystości chemicznej, radiochemicznej i radionuklidowej, oznaczenie aktywności promieniotwórczej. Badania biologiczne obejmują postaci pozajelitowe preparatów i dotyczą głównie biodystrybucji, jałowości i apirogenności radiofarmaceutyków. Wyniki tych badań są podstawą do uznania leku za odpowiedni dla celów diagnostyki izotopowej.

Zastosowanie badań z użyciem izotopów jest wielorakie. Obecnie medycyna nuklearna jest samodzielną i stale rozwijającą się specjalnością. Przeprowadza się wiele badań scyntygraficznych tarczycy za pomocą ^{131}I , przy użyciu ^{99m}Tc bada się kości i nerki. Izotopy znalazły także zastosowanie w kardiografii, ocenie funkcji wątroby, trzustki, mózgu, rozpoznawaniu niedokrwistości właściwej, określaniu pojemności płuc i diagnostyce wielu innych schorzeń.

Leki zawierające izotopy promieniotwórcze są stosowane również w terapii. Promieniowanie przez nie emitowane, po zaabsorbowaniu przez tkanki, może się przyczynić do ich zniszczenia. Leczenie takie najczęściej stosowane jest w chorobach tarczycy, ale także w terapii nowotworów kości i leczeniu chorób stawów, nacieków w opłucnej itp.

Powstały w Instytucie Leków Zakład Leków Izotopowych prowadził początkowo pracę w dwóch zasadniczych kierunkach. Pierwszy to kontrola stosowanych ówczesznie w Polsce preparatów izotopowych produkowanych przez Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów IBJ (obecnie OBRI POLATON). Były to głównie preparaty zawierające ^{131}I i ^{197}Hg . Badania analityczne obejmowały czystość chemiczną, radiochemiczną i promieniowanie, a oceny dokonywano zgodnie z ówczesnymi wymaganiami ośrodków produkcyjnych w Europie. Równoległe do prac kontrolnych rozpoczęto również prace naukowo-badawcze [206–230]. Były to prace I. Licińskiej i współpracowników. Pierwszy tor tej działalności to opracowywanie lub adaptacja koniecznych do kontroli metod analitycznych. Inicjowano także prace teoretyczne, np. ustalanie miejsca jodowania w albuminie, rozmieszczanie jodu w ciele myszy i inne. Inne prace naukowe dotyczyły opracowywania nowych polskich leków izotopowych, oceny

ich parametrów fizykochemicznych, badania losów i zachowania w ustroju, przydatności w diagnostyce i terapii radioizotopowej.

W związku z rozwojem stosowania izotopów w diagnostyce i terapii Zakład Leków Izotopowych bardzo rozszerzył zakres swoich prac naukowo-badawczych w powiązaniu z medycyną i lecnictwem. Rozszerzyło się również pole współpracy z instytucjami naukowymi i stowarzyszeniami w kraju i za granicą. Jako przykłady można wymienić współpracę z OBRI w Świerku i Kliniką Transplantologii AM w Warszawie. Było to opracowanie metody otrzymywania ditazonu znaczonego radioaktywnym jodem jako potencjalnego radiodiagnostyka nowotworów trzustki oraz otrzymywanie chelatu ^{153}Sm – EDTMP stosowanego do wewnętrznej radioterapii przerzutów kostnych.

Zakład był także współautorem opracowań w rozwiązywaniu problemów nowotworowych i współpracował w ramach problemu rządowego z Instytutem Onkologii w Warszawie. Były to prace z zakresu retencji, dystrybucji i losów w ustroju preparatów stosowanych w scyntygrafii; prowadzono badania na zwierzętach makroagregatów wodorotlenku żelaza i mikrosfer albuminowych znaczonych ^{131}I . Uzyskane wyniki były wartościowym elementem w diagnostyce i terapii nowotworów.

Poczynając od lat siedemdziesiątych Zakład Leków Izotopowych Instytutu Leków wykazywał coraz szerszą działalność w związku z rozwojem udziału leków izotopowych w diagnostyce i terapii. Poza lekami znakowanymi ^{131}I i ^{197}Hg , przedmiotem kontroli i badań stały się preparaty zawierające ind-113m, technet-99m, a także inne preparaty krótkożyciowe.

Wyrazem dorobku w tej unikalnej dziedzinie były opracowanie rozdziału pt. *Radiofarmaceutyki* w podręczniku *Farmacja stosowana* pod red. S. Janickiego (Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1999, III wyd.).

Materiały medyczne

Unikalna w skali kraju tematyka naukowa prowadzona w Instytucie Leków w Zakładzie Materiałów Medycznych od prawie 50-ciu lat obejmowała materiały medyczne i stomatologiczne oraz materiały opatrunkowe i szwy chirurgiczne, a także niektóre wyroby gumowe (zestaw badanych materiałów podano w tabeli). Były to prace W. Zalewskiego, W. Kobyłeckiego, T. Achmatowicz i współpracowników [231–246].

Już w tym wczesnym okresie zaczynały do użytku w medycynie wkraczać tworzywa sztuczne, co stwarzało zespół nowych, nie znanych, a koniecznych do podjęcia i rozwiązania problemów merytorycznych i metodycznych. W zakresie surowców badania samodzielnej pracowni obejmowały elastomery (lateksy, kauczuki naturalne i sztuczne), plastomery (polimery nieorganiczne i organiczne),

stopy metali i ich amalgamaty. Ponadto badano mieszaniny związków nieorganicznych (gipsy, cementy, porcelany), przetwory tkanek zwierzęcych (katgut, gąbki) i różne włókna naturalne i sztuczne. Pracownia miała początkowo duże trudności z ustaleniem zakresu działania, skompletowaniem niezbędnej aparatury pomiarowo-kontrolnej, zebraniem piśmiennictwa i ustaleniem nazewnictwa, opracowaniem metod badania. Sytuacja była tym trudniejsza, że wiele problemów wymagało szybkiego rozwiązania, co np. w dziedzinie tworzyw wielko-cząsteczkowych powodowało konieczność opracowania badań.

Należy zdać sobie sprawę, jak unikalny dla tamtego dawnego czasu był zakres działalności tej pracowni, zakres o nieznanym dotychczas w służbie zdrowia profilu. Prowadzono w ramach kontroli jakości badania chemiczne leków dentystrycznych i środków miejscowo-znieczulających, wytrzymałościowe badania fizyczne nici itp.

Problemem, któremu zakład poświęcił wiele uwagi, było zagadnienie jakości i przydatności plastomerów i elastomerów przeznaczonych dla medycyny i farmacji. Na podstawie kompleksowych badań opracowano wymagania dla surowców i wyrobów z tworzyw sztucznych, które stawały się wymaganiami Re-sortu. Dla każdego tworzywa i wyrobu opracowano własne metody badania i kryteria oceny dostosowane do jakości osiągalnych w kraju tworzyw. Współpracowano w tym zakresie z komisją RWPG, grupami roboczymi przemysłu farmaceutycznego i maszynowego oraz Komitetem Pokojowego Wykorzystania Energii Jądrowej. Ponadto utrzymywano żywy kontakt i współpracę z Compendium Medicamentorum. Wyniki tych prac były publikowane oraz referowane kilkakrotnie na zjazdach krajowych i zagranicznych oraz sympozjach PAN. Ponadto pracownicy Zakładu byli współautorami w 3 wydawnictwach zbiorowych. W badaniach dotyczących elastomerów (zamknięć do leków, drenów, rękawiczek gumowych) wykazano niską jakość produkcji krajowej w tamtym okresie (do 1974 r.). W pracach tych posługiwano się metodami chromatografii cienkowarstwowej i szeroko stosowanymi testami biologicznymi, wykazując migrację toksycznych składników stosowanych w procesie wulkanizacji. Badania biologiczne przeprowadzano opracowanymi przez Zakład metodami na kiełkach roślin, na organizmach planktonowych (raczki, widłonogi i pierścieniowce) oraz na rybach. Wyniki prac dotyczących elastomerów pozwoliły na opracowanie obowiązujących metod badania, ujętych w postaci polskiej normy.

Badania elastomerów dotyczyły tych wszystkich polimerów, które znalazły zastosowanie w użytku medyczno-farmaceutycznym. Grupą, której poświęcono najwięcej uwagi były wyroby z polichlorku winylu mające dłuższy i krótszy kontakt z tkankami organizmu pacjenta. Prace te prowadzone były od podstaw, obejmowały dobór surowców o możliwie niskiej toksyczności i dotyczyły głównie badań migracji składników z tworzywa oraz ich wpływ na krew i jej preparaty. Ba-

dania te okazały się bardzo przydatne do oceny wyrobów jednorazowego użytku, służących do pobierania, podawania i przechowywania krwi oraz jej preparatów, a także leków infuzyjnych. Wykonano również badania drenów, w owym czasie mogące być uznane za pionierskie, przeznaczonych do kłężenia pozaustrojowego.

Opracowano ponadto własne metody badania strzykawek lekarskich i igieł jednorazowego użytku w odniesieniu do oceny wpływu na leki znieczulające stosowane w stomatologii. Zakład zajmował się również zagadnieniami związanymi z wpływem różnych metod sterylizacji na tworzywa i materiały opakowaniowe, a także metodami oceny fizykomechanicznej.

W dziedzinie materiałów szwennych w zakładzie wykonano prace uwzględniające kryteria oceny katgutów i nieresorbuujących się nici chirurgicznych. W badaniach materiałów opatrunkowych na wyróżnienie zasługuje praca dotycząca metod badania opatrunków włókienniczych pokrywanych metalicznym aluminium oraz opatrunków z kopolimerów akrylowych w postaci aerozoli. Metody syntezy tworzywa, wytwarzania opatrunku natryskowego oraz badań fizycznych, chemicznych i biologicznych były tematem rozprawy doktorskiej. Do ważnych opracowań należy również publikacja na temat kryteriów wartościowania przylepców.

Osobnym działem pracy w Zakładzie Materiałów Medycznych były badania materiałów stomatologicznych. Prace te dotyczyły zarówno zagadnień metodycznych, jak i badania właściwości poszczególnych grup materiałów i cementów, amalgamatów, polimetakrylanu metylu, materiałów wyciskowych. Tej ostatniej grupie poświęcono najwięcej prac i miały one największe znaczenie praktyczne. Obejmowały one tradycyjne gipsy wyciskowe, materiały termoplastyczne i elastyczne.

Inne prace z zakresu stomatologii, na które należy zwrócić uwagę, to powielanie i kopiowanie ruchomych protez prowadzące do skrócenia czasu pracy i oszczędności materiału w pracowniach dentystyczno-protetycznych, a wyniki badań gipsów chirurgicznych umożliwiły opracowanie monografii farmakopealnej na ten temat.

Opracowano także własne koncepcje leku do dewitalizacji zębów z arszenikiem, zbadano wpływ fluorku sodu na twardość zębów oraz działanie pasty solankowej na kamień nazębny. Opracowano także testy pozwalające na wczesne wykrywanie próchnicy zębów.

Zakres pracy kontrolnej i naukowa w Zakładzie stale się rozszerzał w związku z ciągle powiększającą się liczbą i rodzajami materiałów. To z kolei wiązało się ściśle z postępowaniem w medycynie, nowymi metodami leczenia i diagnostyki, wymagającymi coraz doskonalszego i bardziej skomplikowanego sprzętu i urządzeń.

Należy zwrócić szczególną uwagę na badania sprzętu medycznego służącego do oczyszczania krwi: hemodializatory, zestawy do dializy otrzewnowej

i oksygeneratory, te ostatnie używane w czasie zabiegów chirurgicznych do pozaustrojowej wymiany gazowej. Drugą grupę materiałów, które można traktować jako „znak czasu”, stanowią wszczepy wszelkiego rodzaju, np. endoprotezy układu kostnego i naczyniowe oraz soczewki wewnątrzgałkowe. Wszystkie te materiały, jako stykające się z żywymi tkankami, wymagają szczególnie wnikliwych i wszechstronnych badań zarówno chemicznych, biologicznych i mechanicznych. Stwarza to konieczność opracowywania nowych, udoskonalonych metod oraz prowadzenia metodologicznych badań porównawczych. Stanowiły one jeden tor działalności naukowo-badawczej Zakładu w ostatnim trzydziestolecu naszego wieku. W związku z przeprowadzaniem oceny wyrobów dla krwiolecznictwa opracowywano lub adaptowano również testy biologiczno-toksikologiczne. Drugim torem zainteresowań było opracowywanie metod oznaczania zanieczyszczeń i pozostałości poprodukcyjnych w materiałach medycznych oraz wpływu różnych metod sterylizacji na wyjaławiane materiały. Głównie dotyczyło to sterylizacji tlenkiem etylenu i sterylizacji radiacyjnej.

Aby wypełnić swe zadania, Zakład Materiałów Medycznych nawiązywał współpracę z wieloma instytucjami naukowymi. Była to współpraca z Instytutem Chemii Przemysłowej, Instytutem Włókiennictwa, Instytutem Badań Jądrowych, Instytutem Biocybernetyki i Inżynierii Biomateriałowej, a także z Klinikami Akademii Medycznych (m. in. we Wrocławiu).

Prace związane z oceną materiałów medycznych ujmowane kompleksowo z uwzględnieniem kryteriów zarówno farmaceutycznych jak i medycznych przyczyniły się do tego, że Zakład Materiałów Medycznych uzyskał wysoką rangę. Był Zakładem unikalnym w skali kraju. Każda wykonana praca wносиła elementy nowości i własne koncepcje metodyczne, a ponadto uwzględniała ochronę chorego przed produktami nieodpowiedniej jakości. Dowodem wysokiej kompetencji pracowników Zakładu było opracowanie przez nich rozdziału pt.: *Materiały medyczne* do podręcznika *Farmacja stosowana* pod redakcją S. Janickiego (III wydanie tego podręcznika ukazało się w roku 1999 [18]). Warto podkreślić, że jest to pierwsze opracowanie w polskim języku, które w sposób kompleksowy i wielostronny omawia problemy związane z wytwarzaniem, oceną i stosowaniem materiałów medycznych.

Już w roku 1970 ukazały się opracowania na temat metod badań biomateriałów *in vitro* i przeznaczonych do kontaktów z krwią w książce *Tworzywa sztuczne w medycynie* [19].

Badania interdyscyplinarne (chemia, biochemia, biologia) – antybiotyki, witaminy, hormony, białka

Opracowania metodyczne w dziedzinie chemii i fizykochemii

Na przestrzeni minionych 50-ciu lat działalności Instytutu Leków obserwuje się rozwój badań i prac związanych z określonymi dużymi grupami leków o określonym działaniu terapeutycznym. Są to leki z grupy witamin, hormonów, enzymów i innych białek oraz antybiotyków. Działanie farmakologiczne wymienionych grup leków inspirowało do podejmowania prac z zakresu nauk biologicznych, ale często narzędzia badawcze, czyli metodyka prac wymagały, poza biologicznymi wprowadzenia badań chemicznych, biochemicznych oraz metod analizy instrumentalnej. Stosowanie tych ostatnich wiązało się z coraz większymi wymaganiami w ocenie jakości i bezpieczeństwa stosowania leków. Obserwowana na świecie tendencja do odchodzenia od metod biologicznych z użyciem zwierząt doświadczalnych na rzecz badań chemicznych lub fizykochemicznych przyczyniała się także do wprowadzenia metod instrumentalnych. Stąd badania leków wyżej wymienionych grup często znajdowały się na styku chemii i nauk biologicznych. Prace badawcze im poświęcone prowadzone były w kilku odrębnych zakładach [247–285] zajmujących się tymi grupami leków.

W zakresie badań chemicznych należy zauważyć grupę prac z wcześniejszych lat zajmujących się opracowaniem metod chemicznych dla oceny aktywności antybiotyków, potem z użyciem również metod analizy instrumentalnej [247–253]. Były to prace I. Dzierżyńskiej, B. Borowieckiej, S. Ochab i współpracowników. Badania chemiczne zostały również prowadzone w pracach związanych z witaminami. Badania te przyczyniły się niewątpliwie do rozwoju nauki w dziedzinie analizy chemicznej. Już w pierwszej dekadzie istnienia Instytutu opracowano wiele chemicznych metod oznaczania witamin z zastosowaniem również metod analizy instrumentalnej. Były to prace J. Iwanowskiej, J. Boguckiej, A. Wardyńskiej, D. Blietek [9, 254–256]. Stosowano metody kolorymetryczne, spektrofotometryczne, chromatografię absorpcyjną i bibułową, a także cienkowarstwową i gazową. Zastosowano je w oznaczaniu w lekach witamin B₁, B₂, B₄, B₁₂, witaminy A. Ponadto przy oznaczaniu kwasu askorbinowego, L-tokoferolu i witaminy K znalazły zastosowanie reakcje oksydoredukcyjne. W wielu przypadkach w badaniach leków witaminowych łączono kolorymetrię z chromatografią, przy pomocy której oddzielano oznaczany związek od substancji współreagujących.

Prace metodyczne pozwalały na bardziej wnikliwą ocenę preparatów farmaceutycznych. Już w pierwszym dwudziestoleciu działalności Instytutu można było zaobserwować liczne przykłady potwierdzające tę opinię. Do ważniejszych prac tego okresu należy opracowanie metody oznaczania witaminy B₁₂ w wyciągach wątrobowych i hydrolizatach, w której wprowadzono wyodrębnianie cyjanokobalaminy za pomocą chromatografii. Przekazanie tej metody wytwórniom

farmaceutycznym i zastosowanie jej do analiz rutynowych pozwoliło na zwiększenie precyzji kontroli tego typu leków, a nawet zapobiegło bezproduktywnemu traceniu przez wytwórnę frakcji bogatej w cyjanokobalaminę [257]. Uzyskanie za pomocą chromatografii cienkowarstwowej dobrego rozdzielania witamin D₃ i A, występujących obok siebie w niektórych lekach, pozwalało na oznaczenie tych witamin obok siebie metodami chemicznymi. Chromatograficzne rozdzielanie wymienionych witamin było już tematem prac kilku ośrodków, lecz wyniki otrzymane w Instytucie Leków należą do najlepszych. Ze względów gospodarczych na podkreślenie zasługuje opracowanie dokumentacji i normy wymagań dla oleju z karmazyna i szczegółowe zbadanie tego oleju [258], który na podstawie wyników uzyskanych w Zakładzie Biochemii został dopuszczony do obrotu handlowego jako produkt antyimportowy. Niektóre prace nad formami i typami leków dały ciekawe wyniki i pozwoliły na wyciągnięcie interesujących wniosków. Zbadanie wyciągów wątrobowych po hydrolizie zasadowej doprowadziło do wyodrębnienia z alkalicznego hydrolizatu czynnika krwiotwórczego o większej aktywności od witaminy B₁₂. Przeprowadzenie oceny wchłanianości witamin D₃ i A z różnych podłoża maściowych dało możliwość ustalenia składu podłoża najkorzystniejszego dla wchłanianości tych witamin [259–260]. Wyniki tej pracy mogą znaleźć zastosowanie przy produkcji maści zawierających wyżej wymienione witaminy.

Odchodzenie od metod biologicznych na rzecz opracowywania metod chemicznych i biochemicznych widać bardzo wyraźnie w badaniach leków hormonalnych i białkowych. Już w pierwszym okresie działalności Instytutu opracowano metody kolorymetrii i flurometrii dla estrogenów i androgenów, wagowo oznaczano testosteron i progesteron, kortykoidy badano w podczerwieni. Metody chemiczne opracowano również dla badań hormonu gonadotropowego i luteinizującego oraz estradiolu i jego estrów w wielu preparatach farmaceutycznych.

W latach 90-tych opracowano dla badań leków hormonalnych wiele nowoczesnych metod analizy instrumentalnej. I tak do oceny insuliny, dotychczas badanej metodą biologiczną na myszach, opracowano metodę z użyciem wysoko-sprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) [261]. Podobnie inne hormony białkowe ocenia się obecnie opracowanymi metodami instrumentalnymi. Dotyczy to wcześniej badanej na kogutach oksytocyny i badanej na szczurach kalcytoniny [262], a także erytropoetyny, do niedawna badanej na szczurach i myszach. Były to prace J. Tautt i współpracowników. W badaniach Instytutu wykorzystano opracowane uprzednio także inne, poza chromatografią cienkowarstwową i HPLC, metody instrumentalne. Były to metody spektrofotometryczne, fotometria płomieniowa i różne techniki elektroforetyczne rozdzielania białek łącznie z wprowadzoną w ostatnich latach elektroforezą kapilarną [263]. Znalazła ona zastosowanie w analizie preparatów zawierających białka i aminokwasy.

Należy podkreślić, że Instytut Leków żywo współpracował z krajowymi producentami leków także w dziedzinie poprawy ich jakości i modyfikacji procesu wytwarzania z wykorzystaniem analizy instrumentalnej. Prowadzono badania stopnia jednorodności, czystości i aktywności biologicznej preparatów hormonalnych, białkowych i enzymatycznych. W rozwiązywaniu tych zagadnień posługiwano się metodami elektroforezy bibułowej na acetylocelulozie i żelu skrobiowym, poliakrylamidowym, metodami immunoelektroforezy, immunodyszfuzji i precypitacji, sączenia molekularnego na żelu Sephadex, chromatografii kolumnowej i chromatografii cienkowarstwowej oraz badaniami biologicznymi i mikrobiologicznymi. W szerszym zakresie uwzględniano badania hormonów polipeptydowych i peptydów. Prowadzono badania insuliny krystalicznej i rekrytalizowanej, otrzymywanej zarówno z trzustek wieprzowych, jak i wołowych. Zastosowano metody sączenia molekularnego na żelu dekstranowym Sephadex G-50 fine oraz elektroforezy dyskowej w żelu poliakrylamidowym. Stwierdzono, że preparaty insuliny krystalicznej są elektroforetycznie niejednorodne, zawierają proinsulinę oraz inne zanieczyszczenia. Preparaty insuliny rekrytalizowanej wykazały mniejszą heterogenność.

W pracach nad oceną jakości środków farmaceutycznych prowadzono także badania porównawcze stopnia czystości i polimorfizmu albuminy ludzkiej. Stwierdzono występowanie transferyny (zanieczyszczenie) w 5% i 20% preparatach albuminy. Stwierdzono również, że niektóre preparaty albuminy ludzkiej są niejednorodne, zawierają monomer i agregaty. Wartościowe dla celów klinicznych i analitycznych okazało się także porównanie zawartości jonów sodowych i potasowych w 20% roztworze albumin. W zakresie bezpieczeństwa stosowania środków farmaceutycznych bardzo cenne były prace nad tożsamością i czystością polskiej insuliny – preparatów insuliny konwencjonalnej. Z badań wynikało jasno, że różny stopień ich czystości i wynikająca z tego zwiększona antygenowość (zanieczyszczenie białkami pokrewnymi) skłoniły producenta do zaprzestania ich wytwarzania na korzyść preparatów oczyszczonych chromatograficznie i innych nowoczesnych postaci nie dających niepożądanych efektów klinicznych. Instytut Leków miał swój ważny i wartościowy udział w modyfikacji prac polskiego przemysłu zmierzających do uzyskiwania preparatów insuliny o dużo wyższej jakości [261]. Prowadzenie tych badań wymagało opracowania przystosowanych do tych celów metod HPLC.

Metody instrumentalne wykorzystywano również w badaniach porównawczych mieszanin androgennych steroidów anabolicznych oraz obcych steroidów, niektórych inhibitorów proteinaz oraz w badaniach aktywności enzymatycznej niektórych preparatów farmaceutycznych wykazujących działanie inhibitora (Traskolan, Trasylol), metodą z użyciem błony filmowej oraz metodą spektrofotometryczną z zastosowaniem estru etylowego benzoiloargininy jako substratu.

Badania z dziedziny biochemii

W badaniach leków witaminowych podejmowano również wiele tematów z dziedziny biochemii, bądź posługiwano się w pracy metodami biochemicznymi. Dążeniem Instytutu w tamtych wcześniejszych latach było również wniesienie wkładu do puli wiedzy o roli witamin w przemianach metabolicznych, ich właściwościach terapeutycznych oraz o właściwościach fizykochemicznych preparatów zawierających witaminy. Prowadzono również prace badawcze w porozumieniu z klinicystami oraz badania nad wchłanianiałością witamin z różnych postaci leków. Wiele uwagi poświęcono badaniom roli witamin z grupy B i antywitamin w przemianach metabolicznych u zwierząt i bakterii [264–265].

Wśród prac dotyczących wpływu stanów czynnościowych na przemianę pośrednią, na uwagę zasługuje zbadanie oddziaływania podstawowych nienasyconych kwasów tłuszczowych na witaminę A. Spostrzeżenia poczynione na podstawie uzyskanych wyników zostały wykorzystane w leczeniu. Doświadczenia wykazały, że nienasycone kwasy tłuszczowe niwelują w ustroju ujemne działanie nadmiernych ilości witaminy A, zapobiegają jej przedawkowaniu, a jednocześnie są niezbędne dla przyswajania witaminy A przez organizm, zwiększając jej wydalanie, co może zapobiegać hiperwitaminozie, ale również może wywołać niedobór tej witaminy.

Istotnym osiągnięciem były również wyniki badania stężenia biotyny w niektórych tkankach i płynach ustrojowych u szczurów zdrowych, w stanie abiotynozы oraz leczonych biotyną doustnie i przez skórę (Tuszyńska, 1969). W tej pracy ustalono lecznicze dawki biotyny oraz dawki zapobiegawcze. Stwierdzono, przy jakim stanie nasycenia tkanek biotyną następuje cofnięcie się objawów abiotynozы.

Do osiągnięć Instytutu w tych wczesnych latach działalności zaliczyć można również kilka prac stanowiących przyczynek do wyjaśnienia procesów biochemicznych zachodzących w ustroju. Do tych prac należały badania wpływu stanów hipo- i hiperglikemicznych na stopień acetylacji, zawartość kwasu pirogronowego oraz witamin A, B i C w ustroju i zbadanie wpływu kwasu pantotenowego na syntezę białka (K. Myszkowska).

Badania z dziedziny biochemii rozwinęły się w pracach związanych z preparatami białkowymi (hormony, enzymy i inne białka). W ostatnich latach działalności Instytutu na uwagę zasługują prace nad oznaczaniem aktywności trypsyny, amylazy i lipazy w preparatach trzustkowych [266], oznaczanie pepsyny, a także porównawcze prace metodyczne w oznaczaniu tryptofanu, niektórych inhibitorów proteinaz.

Już jednak w pierwszych dziesięcioleciach istnienia Instytutu Leków wiele prac poświęconych było biochemicznym badaniom preparatów białkowych i hormonalnych. Wnikliwą ocenę hydrolizatów wątrobowych osiągnięto po opracowaniu ich składu aminokwasowego. Pozwoliło to na wprowadzenie właściwego

przebiegu hydrolizy w procesie ich wytwarzania. Opracowanie metod mikrobiologicznych oznaczania aminokwasów we krwi [267] znalazło zastosowanie w lecznictwie przy śledzeniu przebiegu niektórych chorób wątroby, tarczycy, naczyń obwodowych i układu oddechowego. Zastąpienie hipofizektomii przy badaniu aktywności hormonu wzrostowego u szczurów blokadą przysadki mózgowej octanem hydrokortyzonu umożliwiło zastosowanie w badaniu tego preparatu czulej i precyzyjnej metody. Ciekawe wyniki uzyskano także ustalając skład aminokwasowy krajowych hydrolizatów białkowych. Pozwoliły one na właściwą ocenę tego typu preparatów. Porównanie krajowych preparatów albuminy ludzkiej 5% i 20% z preparatami zagranicznymi wykazało ich dodatnie i ujemne cechy, umożliwiające bardziej precyzyjną ocenę tych leków [268, 269].

W badaniach preparatów białkowych na uwagę zasługuje opracowanie metody oznaczania białka oraz metody identyfikacji białka ludzkiego i bydlęcego. Najważniejszym osiągnięciem tych prac było otrzymanie przez zakład surowic precypitujących białko ludzkie, bydlęce i baranie, przy czym na specjalne podkreślenie zasługuje sposób otrzymania surowic precypitujących białko zwierzęce, ponieważ tego typu surowice wcześniej nie były produkowane w kraju.

Do problemów naukowych z dziedziny biochemii związanych z naukami podstawowymi należy zaliczyć studia doświadczalne z zakresu interakcji antybiotyków z białkami surowicy krwi [270–272]. Były to prace W. Chojnowskiego i współpracowników. Zagadnienie to jest istotne z punktu widzenia terapii, ponieważ interakcja antybiotyków z białkami krwi może modyfikować efekty terapeutyczne i losy leku w ustroju. Najogólniej biorąc, wiązanie to może opóźniać eliminację leku, zmieniać jego dystrybucję w tkankach, a także wpływać modyfikująco na działanie innych równocześnie podawanych leków tworzących kompleksy z białkami. Białko, z którym wiążą się antybiotyki, to głównie albumina. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że istnieje zależność między strukturą chemiczną antybiotyku a jego powinowactwem do albuminy, że w procesie powiązania powstają kompleksy białkowe, które zależnie od swej trwałości mogą w różnym stopniu obniżać aktywność antybiotyku. Wysznięto hipotezę, że o sile działania antybiotyku decyduje siła wiązania z białkiem. Przedmiotem tych badań była nowobiocyna, penicyliny półsyntetyczne, ryfampicyna, tetracykliny.

Badania z dziedziny nauk biologicznych

Jak wspomniano we wstępie, prace i badania związane z lekami z grupy witamin, hormonów i białek oraz antybiotyków wymagały podejmowania również zadań i tematów z dziedziny nauk biologicznych. Już w latach 50-tych w badaniu leków witaminowych i antybiotyków opracowano i rozwinięto metody mikrobiologicznego ich oznaczania. Były to metody, w których „odczynnikiem”

był drobnoustrój reagujący wybiórczo na określony składnik leku. Metody opracowane charakteryzowały się wielką czułością i pozwalały na oznaczanie ilościowe poszczególnych składników w leku złożonym w przypadkach, gdy chemiczne metody nie były możliwe do zastosowania. Opracowanie zespołu tych metod znalazło się w publikacji książkowej *Mikrobiologiczne metody badania leków i materiałów biologicznych* (red. W. Woźniak, 1973) i przyczyniło się bardzo do rozwoju wiedzy w dziedzinie analizy leku [8]. Opracowane metody mikrobiologiczne w badaniu witamin i antybiotyków są stosowane również dziś i w analizie leków i w pracach naukowo-badawczych.

Równolegle do mikrobiologicznych metod badania witamin opracowane zostały w tych wczesnych latach działalności Instytutu analogiczne metody w odniesieniu do aminokwasów. W owych latach był to jedyny sposób na przeprowadzenie analizy ilościowej witamin i aminokwasów w preparatach złożonych. Metody te wykorzystywano także potem w badaniach materiału biologicznego w pracach naukowo-badawczych. Niektóre z opracowywanych wtedy metod są użytkowane do dziś.

Badanie leków z grupy antybiotyków, poza pracami związanymi z analizą leków, stało się impulsem do podejmowania i opracowywania szerszych tematów związanych z problemami medycznymi blisko związanymi z mikrobiologią. Do tej grupy należą badania nad opracowaniem diagnostycznych krążków z antybiotykami, których rezultatem była opatentowana oryginalna metoda produkcji krążków i zasady ich stosowania. W tej grupie prac należy też wymienić badania stężenia antybiotyków we krwi i płynach ustrojowych wykonywane we współpracy z klinikami.

W ramach współpracy z przemysłem opracowano również spektrum działania antybakteryjnego dwu nowych polskich antybiotyków: penicyliny amidynowej (Hx) i cyklicznego węglanu erytromycyny, zgłaszając z tego zakresu 2 patenty. Opracowania te przyczyniły się w znacznym stopniu do przyspieszenia wprowadzenia tych antybiotyków do lecznictwa.

Znaczenie podstawowe miały także prowadzone w latach 80–90 badania mechanizmów oporności na antybiotyki u drobnoustrojów ze środowiska naturalnego, ze szczególnym uwzględnieniem flory szpitalnej. Są to badania D. Jastalskiej, M. Zapaśnik, Z. Łukaszkiewicz i współpracowników [273–275]. Szczególną uwagę w tych pracach poświęcono mechanizmom plazmidowej oporności, induktorom oporności oraz izolacji i badaniom właściwości plazmidów. W latach dziewięćdziesiątych prowadzono badania na poziomie komórkowym z użyciem nowoczesnej metody cytometrii przepływowej analizując zawartość DNA i białka u *E. coli*.

W pracach naukowo-badawczych wywodzących się bezpośrednio z zagadnień kontroli leków wiele czasu i miejsca zajęły badania nowych leków i poszukiwania połączeń o działaniu synergicznym. Opracowano także, dla celów kontroli, wiele

metod umożliwiających ilościowe oznaczanie antybiotyków w preparatach złożonych oraz oznaczanie zanieczyszczeń i produktów rozkładu.

Prace z dziedziny biologii z użyciem zwierząt doświadczalnych były szeroko reprezentowane zwłaszcza we wcześniejszym okresie działalności Instytutu w badaniach leków hormonalnych [277, 278]. Metodami biologicznymi badano leki zawierające hormon wzrostu, insulinę, testosteron, gonadotropinę, oksytocynę, ACTH, STH. Do dziś badania biologiczne zostały utrzymane dla badań leków zawierających ten ostatnio wymieniony hormon oraz erytropoetynę. Zwierzęta wykorzystywano także w badaniach naukowych o szerszej tematyce. Należy tu wymienić prace nad analizą współzależności między przemianą węglowodanową i białkową u szczurów z cukrzycą streptozocynową [279]. Jednak w wielu przypadkach, jak opisano powyżej, rezygnowano z nich na rzecz metod chemicznych i analizy instrumentalnej. Wymagało to opracowań metodycznych, co bardzo powiększyło wiedzę w tej dziedzinie [280–284].

W zakresie rozwoju nauk biologicznych niewątpliwym osiągnięciem jest w ostatnich latach zorganizowanie badań immunologicznych i opracowanie metod badań leków i substancji działających na układ odpornościowy. Zagadnienie immunomodulatorów jest obecnie tematem bardzo aktualnym ze względu na obniżenie naturalnej odporności współczesnej populacji oraz stosowanie w leczeniu leków o działaniu immunosupresyjnym. Stąd tak ważna jest wiedza o immunostymulatorach i immunosupresorach, które podajemy choremu w postaci leków. W Pracowni Immunofarmakologii opracowano wiele podstawowych testów *in vitro*, *in vivo* i *ex vivo*, koniecznych do badania aktywności immunomodulacyjnej. Są to prace T. Sawickiej i współpracowników [285].

W ramach prac naukowo-badawczych wykonano badania działania immunotropowego ponad 30 preparatów pochodzenia roślinnego uzyskując bardzo interesujące wyniki. W ostatnich latach wiele uwagi poświęcała pracownia weryfikacji aktywności biologicznej licznych preparatów pochodzenia roślinnego, stosowanych w niektórych chorobach układu odpornościowego, które wcześniej nie zostały poddane takiej ocenie.

Badania w dziedzinie biologii i nauk medycznych

Farmakologia

Prace i badania naukowe z zakresu farmakologii były prowadzone w Instytucie Leków w Zakładzie Farmakologii istniejącym od 1952 roku. Dorobek publikacyjny tego prawie 50-lecia jest bardzo bogaty. Są to zarówno publikacje w czasopiśmie [286–303] jak i opracowania książkowe [304–314]. Z wcześniejszych lat pochodzą prace J. Venuleta i współpracowników, potem A. Danyś, H. Czyżewskiej-Szafran i innych.

W pierwszych latach działalności usługowej Zakładu Farmakologii, poza różnymi formami kontroli jakości leku, konieczne było w celu podniesienia bezpieczeństwa i efektywności stosowanych leków, opracowanie nowych i ciągle unowocześnianie już stosowanych metod badania. W tym okresie, leki kontrolowane przez Zakład Farmakologii pochodziły z aptek szpitalnych, z produkcji przemysłu krajowego oraz z importu.

W latach 1952–1969 opracowano metody badania toksyczności ostrej, podostrej, chronicznej i kumulatywnej, kontroli obecności substancji gorączkotwórczych w licznych preparatach iniekcyjnych i infuzyjnych oraz metody biologiczne umożliwiające oznaczanie efektywności adrenaliny, alkaloidów sporyszu, leków wpływających na krzepnięcie krwi, leków nasercowych, wazopresyny, dekstranu, preparatów arsenobenzenu.

W latach 1970–1984 prowadzono badania i opracowywano metody biologiczne, pozwalające na ocenę nieszkodliwości leków. W tym okresie kontrolowano efektywność leków wpływających na krzepnięcie krwi, oznaczano aktywność glikozydów nasercowych i działanie preparatów pochodnych kumaryny. Ponadto badano metodami biologicznymi działanie leków przeciwbólowych, nasennych, przeciwłękowych itp. W ramach tych prac Zakład stawiał przed koniecznością opracowywania nowych metod, z których wiele stało się istotnymi osiągnięciami i stanowiły podstawę publikacji. I tak np. pracownicy Zakładu Farmakologii pod kierunkiem prof. Danysza stworzyli modyfikację metody Pullewki oznaczania alkaloidów tropinowych, opracowali nowe zasady badania ciał depresyjnych w biopreparatach z weryfikacją statystyczną wyników, metodę działania miejscowo-drażniącego streptomycyn oraz modyfikacje wielu metod statystycznych, które weszły do *Farmakopei Polskiej IV*.

Jak w latach poprzednich, Zakład Farmakologii pełnił również rolę zakładu szkoleniowego dla farmaceutów z zakresu kontroli biologicznej leków.

W latach 1984–1995 zakres działalności usługowej Zakładu Farmakologii został wzbogacony o badania toksykologiczne szerokiego asortymentu materiałów medycznych. Badania efektywności leków w tym czasie dotyczyły głównie badań i opracowywania metod analizy preparatów wpływających na krzepnięcie krwi oraz preparatów diagnostycznych.

Ostatnio metody biologiczne coraz częściej zastępowano metodami chemicznymi. I tak np. w Zakładzie została opracowana metoda enzymatyczna do ilościowych oznaczeń aktywności heparyny.

Ponadto Zakład Farmakologii często zajmował się wyjaśnianiem przyczyn reklamacji klinicznych w sytuacjach, gdy wyniki badań chemicznych reklamowanych preparatów nie budziły wątpliwości. Badania na zwierzętach pozwoliły niejednokrotnie na znalezienie przyczyny złej jakości leku i w konsekwencji doprowadziły do jego wycofania z obrotu.

Poza pracami metodycznymi już w pierwszych latach istnienia Zakładu działalność naukowa obejmowała ocenę porównawczą leków oraz zbieranie materiałów do kolejnych wydań *Farmakopei Polskiej*. Kierunki badań naukowych w latach 1954–1969 koncentrowały się głównie na trzech problemach. Jednym z ważniejszych i interesujących zagadnień było poznanie i wyjaśnienie mechanizmu działania gorączkotwórczego pirogeny bakteryjnego. W ramach tych badań wyosobniono lipopolisacharyd z *Escherichia coli* i *Serratia marescens* oraz pirogen leukocytarny, zbadano ogólne właściwości farmakologiczne wymienionych substancji. Podjęto także próbę wyjaśnienia mechanizmu gorączki pirogenowej.

Drugi kierunek dotyczył leków przeciwpłatkowych. Określono wskaźniki biologiczne efektywności terapeutycznej leków przeciwpłatkowych. Zbadano *in vitro* działanie tuberkulostatyczne związków chemicznych zsyntetyzowanych przez Zakład Syntezy Instytutu Gruźlicy. W doświadczeniach *in vitro* oceniono penetrację badanych związków do tkanek oraz określono ich efektywność w przebiegu leczenia gruźlicy doświadczalnej. Ponadto zakład prowadził badania farmakologiczne nowych związków syntetyzowanych w Instytucie lub we współpracy z Politechniką Warszawską i przemysłem farmaceutycznym. Tu były prowadzone badania Ferulamidu, zsyntetyzowanego przez doc. Wieniawskiego i dr Kołodyńską w Zakładzie Syntezy Instytutu Leków. Badania tego żółciotwórczego i żółciopędnego związku zostały uwieńczone wprowadzeniem go do lecznictwa.

Trzeci kierunek badań wyłonił się na początku lat sześćdziesiątych i dotyczył problematyki patofarmakologicznej. W ramach tego zagadnienia zbadano wpływ zakażenia gruźliczego na zmiany działania takich leków, jak glikozydy nasercowe, kardiazol, etanol. Opracowano doświadczalne modele ostrego i przewlekłego uszkodzenia wątroby oraz uszkodzenia kanalików i kłębuszków nerkowych. W wymienionych modelach zbadano działanie farmakologiczne i toksykologiczne leków neurotropowych oraz kwasu acetylosalicylowego.

Działalność Zakładu Farmakologii w latach 1969–1983 ukierunkowana była w szerokim zakresie na rozwiązywanie zadań statutowych Instytutu Leków w związku z ciągle zwiększającymi się wymaganiami kryteriów oceny ich jakości. W ramach poszukiwania nowych metod oceny leków opracowano metodę oceny działania teratogennego leków na dwóch gatunkach zwierząt. Oceniono przydatność trzech metod oznaczania stopnia wiązania leków przez białka, metodę oznaczania ilości krwi znajdującej się w narządach itp. W ramach badań toksykologicznych zbadano różne postacie krystaliczne indometacyny, chlorowcopochodne węglowodanów alifatycznych i wpływ przewlekłego podawania leków przeciwpadaczkowych (fenobarbitalu i etosuksynidu) na niektóre struktury mózgu szczurów.

W omawianym okresie kontynuowano również prowadzone wcześniej badania w zakresie patofarmakologii nt. zmian w działaniu leków neurotropowych

w przewlekłym uszkodzeniu wątroby, a także w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Profesor Danysz podjął w Zakładzie analogiczny problem z zakresu radiofarmakologii. Podstawowym zagadnieniem naukowym prowadzonym przez prof. Danysza były badania związane z możliwością kierowania transportem leków przez błony komórkowe za pomocą tzw. nieswoistych aktywatorów transportu membranowego, jakimi są niektóre związki peptydowe. Ponieważ Zakład Farmakologii uczestniczył w Programie Rządowym PR-6 nt. chemioterapii nowotworów, wysuniętą przez prof. Danysza koncepcję tzw. celowanej farmakoterapii narządowej, tj. wybiórczego nagromadzenia leku w chorym narządzie lub tkance, sprawdzono w badaniach leków przeciwnowotworowych, takich jak metotreksat, 5-fluorouracyl, cytarabina.

W latach 1984–1994 kontynuowano badania, których przedmiotem były próby zwiększenia skuteczności terapeutycznej cytostatyków. W tym celu zbadano wpływ zredukowanego glutationu i cysteiny na wnikanie cytarabiny do komórek prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo, a także wpływ mesny. Jednakże główne kierunki badań w tym okresie skupiały się na wyjaśnieniu stanu czynnościowego układu GABAergicznego przed i w czasie wzrostu nadciśnienia. Uzyskane wyniki przyczyniły się do wysunięcia hipotezy o znaczeniu tego układu w mechanizmie hipotensyjnego działania leków. Przeprowadzono szczegółowe badania w tym zakresie dla klonidyny, metoprololu i propranololu. Ponadto ostatnio wykazano, że także układ aminokwasów pobudzających odgrywa istotną rolę w kontroli ciśnienia krwi. Założono, że między układami pobudzającym i hamującym może zachodzić ścisła współzależność oraz że działanie leków hipotensyjnych stymulujących układ GABAergiczny może być związane z ich oddziaływaniem na układ glutaminergiczny. W związku z tym podjęto badania nad wyjaśnieniem tych zależności w hipotensyjnym działaniu klonidyny.

W ramach problemu patofarmakologicznego prowadzono badania nad efektywnością leków przeciwpadaczkowych, fenobarbitalu i karbamazepiny w nadciśnieniu tętniczym na podstawie założenia, że schorzenie to może przyczynić się do rozwoju padaczki.

Osiągnięcia Zakładu w poszczególnych okresach jego działalności można podsumować następująco:

- W badaniach wykonywanych w latach 1953–1969 wykazano bezsprzeczny udział mechanizmów obwodowych w powstawaniu gorączki popirogenowej równoległe do działania ośrodkowego. W ramach tej tematyki opublikowano 24 prace eksperymentalne w krajowych i zagranicznych czasopismach.
- Stwierdzono nefrotoksyczne działanie kwasu acetylosalicylowego w uszkodzeniu kanalików nerkowych. Nie zaobserwowano natomiast takiego ujemnego efektu leku w przypadku uszkodzenia kłębuszków nerkowych, co sugeruje pojawienie się mechanizmów pozanerkowych, do których zwolnienia dochodzi w wyniku przedawkowania kwasu acetylosalicylowego.

- W zakresie patofarmakologii wątroby wykazano u szczurów z przewlekłym uszkodzeniem wątroby, w następstwie karmienia ich dietą niskobiałkową i ubogowitaminową, słabsze działanie leków neurotropowych na skutek wzmożenia metabolizmu.
- W latach 1970–1983 opracowano lub zweryfikowano liczne metody służące do oceny działania leków, jak np. zastosowanie metody alizarynowej do uwidocznienia zmian kostnych w płodach króliczych. Wprowadzenie do oceny leków hiper- lub hipotensyjnych nieinwazyjnej metody Hadzaja do oceny efektów mydiatycznych lub metody Pulewki do kontroli efektów leków parasympatykolitycznych.
- W zakresie badań radiofarmakologicznych nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce sulfonamidów u szczurów w ostrej chorobie popromiennej, a zatem można przypuszczać, że również u ludzi dawkowanie sulfonamidów w chorobie popromiennej nie ulegnie zmianie.
- W badaniach tzw. celowanej farmakoterapii narządowej stwierdzono zwiększoną efektywność przeciwnowotworową cytostatyku (Zitostop II) w stosunku do raka Ehrlicha przy równoczesnym zmniejszeniu jego toksyczności. Wykazano zwiększone wnikanie metotreksatu pod wpływem cysteiny do izolowanych tymocytów, gdy tymczasem zredukowany glutation nie miał wpływu na transport. A zatem działanie związków sulfhydrowych na transport jest uwarunkowane rodzajem komórek.
- Stwierdzono działanie ochronne inozyny na kardiotoxyczność adriamycyny, co sugeruje możliwość zastosowania inozyny u chorych leczonych tym cytostatykiem. Zaobserwowano ponadto protekcyjne działanie biostymulatora solcoserylu w odniesieniu do toksyczności 5-fluorouracylu.
- W zakresie problematyki patofarmakologicznej stwierdzono zmniejszone działanie leków nasennych i przeciwłękowych w nadciśnieniu tętniczym i wysunięto hipotezę o zwiększonej pobudliwości OUN w tym schorzeniu. Ponieważ badane leki wykazują duże powinowactwo do ośrodkowego układu GABAergicznego, wyniki tych badań stały się punktem wyjścia do dalszych badań nad udziałem tego układu w hipotensyjnym mechanizmie ośrodkowo działających leków.
- W latach 1984–1994 stwierdzono, że znany środek mukolityczny, mesna, selektywnie hamuje penetrację cytarabiny do komórek prawidłowych, pozostając bez wpływu na wnikanie tego cytostatyku do komórek nowotworowych. Ponadto wykazano, że efekt mesny nie zależy od intensywności proliferacji komórkowej (mesna w jednakowym stopniu hamuje penetrację cytarabiny w stanie spoczynkowym i stymulowanych fitohemoaglutyniną). Wykazano ponadto, że zredukowany glutation oddziałujący jedynie powierzchniowo z białkami błon komórkowych nie zmienia wnikania cytarabiny w obu rodzajach komórek. Natomiast cysteina, przenikając

przez błonę komórkową i oddziałując na wewnątrz błonowe białka, stymuluje wybiórczo cytarabinę, lecz do tymocytów prawidłowych.

- W badaniach nad udziałem układu GABAergicznego w nadciśnieniu tętniczym stwierdzono, że już we wczesnych stadiach nadciśnienia dochodzi w niektórych strukturach mózgu do zmniejszenia aktywności dekarboksylazy kwasu glutaminowego, obniżenia stężenia GABA oraz zmniejszenia gęstości receptorów GABA. Wyniki te jednoznacznie wskazują, że osłabienie przekazywania GABAergicznego – obok innych czynników – może przyczyniać się do rozwoju i utrzymania nadciśnienia tętniczego. Przeciwnie, leki hipotensyjne stosowane przewlekłe (klonidyna, metoprolol, propranolol) stymulując układ GABAergiczny prowadzą do normalizacji ciśnienia tętniczego. Odnośnie do klonidyny stwierdzono ponadto, że działanie hipotensyjne tego leku jest uzależnione nie tylko od pobudzenia układu GABAergicznego, lecz także od stanu czynnościowego przeciwstawnego mu układu glutaminergicznego.
- W badaniach patofarmakologicznych stwierdzono osłabione działanie leków przeciwpadaczkowych na skutek niedoczynności układu GABAergicznego. Fakt ten sugeruje modyfikację dawkowania leku w leczeniu padaczki u osób z nadciśnieniem tętniczym.
- W latach 1996–1999 w Zakładzie Farmakologii prowadzono badania obejmujące poszukiwania nowych leków przeciwpłytkowych. W trakcie badań odkryto, że jedna z pochodnych imidazolowych silnie hamuje enzym płytkowy odpowiedzialny za syntezę tromboksanu A₂ i receptor reagujący na tromboksan. Związek działa na płytki krwi człowieka *in vitro* (w badaniu na królikach). Obecnie badania mają ustalić ostrą i przewlekłą toksyczność, tak aby można było przejść do fazy badań u człowieka. W zakładzie dokonano odkrycia, że łączne podanie u ludzi tiklopidyny i kwasu acetylosalicylowego ma synergistyczne działanie przeciwpłytkowe.

Działalność naukową Zakładu charakteryzuje rodzaj i liczba publikacji. W omawianych latach 1951–2001 opublikowano 246 prac oryginalnych i 135 prac poglądowych. Liczba publikacji książkowych wynosi 27.

Mikrobiologia farmaceutyczna

Lata sześćdziesiąte i siedemdziesiąte ubiegłego wieku charakteryzowały się dużym wzrostem zainteresowania na świecie problematyką mikrobiologiczną, zarówno zagadnieniami analizy, jak i produkcji leków. Złożyło się na to wiele czynników charakteryzujących współczesną medycynę, w tym zwłaszcza rozwój farmakoterapii i zmniejszenia naturalnej odporności populacji ludzkiej. Z jednej strony wprowadzono do lecznictwa wiele środków farmaceutycznych wpływających na obniżenie odporności człowieka (np. cytostatyki, leki immunosupresyjne, steroidy, antybiotyki), z drugiej wiele nowoczesnych zabiegów

często ratujących życie ludzkie. Inwazyjne metody diagnostyki tworzyły warunki sprzyjające inwazji drobnoustrojów obecnych w środowisku chorego człowieka. Postępowanie ratujące życie, we wcześniejszych latach często nie do uratowania, stawało się w tych okolicznościach przyczyną powstawania nowych zagrożeń ze strony także drobnoustrojów uważanych dotąd za niechorobotwórcze, wobec których chory, osłabiony immunologicznie był zupełnie bezbronny. Zjawisko to obserwowane najłatwiej w dużych skupiskach ludzi chorych (np. w szpitalach) nosi nazwę zakażeń szpitalnych. Jest ono bardzo trudne do zwalczenia. Nazywane chorobą zakaźną XX wieku jest poważnym problemem komplikującym przebieg leczenia choroby podstawowej, czasem istnieje jako odrębne, wtórne, drugie schorzenie wymagające interwencji i leczenia.

W praktyce klinicznej okazało się, że dla człowieka o osłabionej naturalnej odporności niebezpieczne mogą być także drobnoustroje obecne w tych grupach leków, dla których jałowość nie jest wymagana: w lekach doustnych i zewnętrznych. Zanotowano na świecie liczne przypadki zakażeń odlekowych wywołane przez zanieczyszczone drobnoustrojami leki doustne i zewnętrzne. Przypadki zakażeń odlekowych stały się przyczyną szerokiej fali mikrobiologicznych badań leków niejaloowych w wielu krajach, a także w zespołach międzynarodowych (WHO i FIP). Oczywiście się stało, że sytuacja istniejąca musi ulec radykalnej zmianie; sformułowano zarówno nowe wymagania dla stanu higienicznego leków jak i zasady prawidłowego ich wytwarzania. Termin GMP (Good Manufacture in Practice) stał się hasłem obowiązującym producentów i instancje badające i oceniające leki, a hasło „czystość mikrobiologiczna” było przez lata i jest do dzisiaj jednym z ważniejszych pojęć w środowiskach zajmujących się środkami farmaceutycznymi.

W tej ogólnej sytuacji oczywista była konieczność rozwoju problematyki mikrobiologicznej również w Instytucie Leków. Powstanie więc w roku 1975 Zakładu Mikrobiologii było naturalną konsekwencją opinii międzynarodowych autorytetów. Hasło Instytutu Leków „O bezpieczeństwo i skuteczność leków” znalazło swoje odzwierciedlenie w decyzjach dyrekcji o powołaniu samodzielnej komórki organizacyjnej, która zajęłaby się rozwiązaniem tych problemów.

Rozpoczęto prace badawcze w powiązaniu z Komisją Mikrobiologiczną Międzynarodowej Federacji Farmaceutycznej (Federation International of Pharmacy – FIP), której członkiem została już w początkach lat siedemdziesiątych kierownik zakładu, profesor Wanda Parnowska. Równocześnie w Instytucie Leków powołano Zespół Krajowy (pod kierownictwem czołowego mikrobiologa z PZH, prof. Janusza Jeljaszewicza), który prowadził prace na podstawie wytycznych i ustaleń grupy FIP. W badaniach sondażowych oceniano stopień zagrożenia zakażeniem odlekowym różnych grup preparatów i ich postaci. Grupa FIP sformułowała nowe wymagania czystości mikrobiologicznej dla środków

farmaceutycznych. Znalazły się one w farmakopeach łącznie z zalecanymi metodami badań mikrobiologicznych. Wyniki licznych prac doświadczalnych były publikowane w czasopismach naukowych. Są to prace W. Parnowskiej i współpracowników [315–333]. Problem początkowo badawczy i naukowy stawał się problemem praktycznym dla przemysłu farmaceutycznego i laboratoriów kontrolujących leki.

Uczestnictwo i współpraca doświadczalna i teoretyczna z Komisją Mikrobiologiczną FIP kierownika Zakładu Mikrobiologii IL pozwoliła na szybkie przenoszenie opinii i osiągnięć międzynarodowych w tej dziedzinie do kraju. Jednocześnie dla zespołu Zakładu, podobnie jak na świecie, była to nauka w nowej dziedzinie wiedzy, opracowywanie nowej metodologii, formułowanie problemów badawczych. Wszystko to stało się w Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej IL w latach 1970–1980. Zakład, co w owych latach było znakiem nowoczesności, został wyposażony w 2 boksy laminarne do pracy aseptycznej oraz w sprzęt do badań z zastosowaniem filtracji bakteriologicznej, zgodnie z aktualnymi wymaganiami dla wiarygodnych metod oceny czystości mikrobiologicznej i jałowości leków. W tym czasie Rada Naukowa przy Ministerstwie Zdrowia zgłosiła zlecenie na opracowanie monografii na ten temat w wydawanej serii omawiającej ważne problemy dla lecznictwa. Warto zauważyć, że wśród około 30 tematów medycznych znalazł się jeden farmaceutyczny, właśnie na temat leków i problemów mikrobiologicznych. Monografia *Mikrobiologiczne skażenia leków* ukazała się w roku 1975 [12].

Wkrótce badania Zakładu w tej dziedzinie zostały rozszerzone o problemy konserwacji leków. Ścisłe związane z zagadnieniami prawidłowego wytwarzania leków i zabezpieczania ich właściwej jakości mikrobiologicznej w czasie stosowania, stały się przedmiotem rozległych badań. Wykazano w nich nieskuteczność przeciwdrobnoustrojową wielu stosowanych środków konserwujących, sformułowano własne propozycje skutecznej konserwacji, które znalazły się w V wydaniu *Farmakopei Polskiej*. Opracowano także i wprowadzono do *Polskiej Farmakopei* obowiązujące badania skuteczności konserwantów, tzw. test konserwacji. Jest on odpowiednikiem ustaleń i wymagań światowych w tym zakresie. Test konserwacji znajduje się w wielu farmakopeach narodowych, a także w *Farmakopei Europejskiej* i USA.

Profesor Wanda Parnowska napisała także książkę na temat konserwacji, pt. *Konserwacja leków*, która nakładem PZWL została wydana w roku 1975. Książka ta miała dwa wydania [333].

W latach osiemdziesiątych badania czystości mikrobiologicznej leków i analiza skuteczności przeciwdrobnoustrojowej środków konserwujących metodą testu konserwacji stały się badaniami rutynowymi w analizie leków. W obrębie problemu skażeń mikrobiologicznych leków prowadzono także w Zakładzie, we

współpracy z Instytutem Badań Jądrowych, badania zmierzające do obniżenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych w surowcach farmaceutycznych metodą radiacji, a ponadto wewnątrz w Instytucie badano wykorzystanie do tego samego celu sterylizacji tlenkiem etylenu [13].

Równolegle prowadzone były prace badawcze związane z różnymi problemami mikrobiologicznymi leczenia. Badano wiele nowych związków o spodziewanym działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Ścisłe i liczne były kontakty zakładu ze szpitalami i klinikami. Głównym przedmiotem zainteresowania była ocena skuteczności działania środków antyseptycznych. Opracowywano metodologię tych badań oraz prowadzono naukowe prace doświadczalne w klinikach. Wykonano cykl takich prac w bloku operacyjnym kliniki chirurgii, określając poziom higieny oraz skuteczność i specyfikę działania różnych środków antyseptycznych, stosowanych w klinice oraz oporność na nie środowiskowej flory szpitalnej. Wyniki badań rozszerzały wiedzę i dawały również wskazówki praktyczne.

Kompetencje Zakładu Mikrobiologii IL były wykorzystywane w organizacji wielu szkoleń specjalistycznych. Były one prowadzone pod egidą Instytutu Leków lub Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Na szkolenia te przyjeżdżali pracownicy uczelni oraz różnych laboratoriów przemysłu farmaceutycznego.

Stały kontakt i współpraca kierownika Zakładu z Komisją Mikrobiologiczną FIP, wspólnie wydawane publikacje na różne ważne dla mikrobiologii leków tematy powodowały łatwe przenoszenie tych zagadnień do kraju i podejmowanie w Zakładzie nowych aktualnych tematów. Były to mikrobiologiczne zagadnienia z zakresu nowoczesnej aseptyki produkcji leków, walidacji procesów wytwarzania oraz rozszerzone problemy związane ze stosowaniem, badaniami i oceną antyseptyków.

W latach dziewięćdziesiątych zagadnienia prawidłowego wytwarzania leków stały się niezwykle aktualne dla przemysłu farmaceutycznego. Kontakty z przemysłem spowodowały, że w Zakładzie Mikrobiologii zaczęto wykonywać prace doświadczalne oceniające higienę procesów produkcyjnych. Badania wykonywał personel Zakładu w halach produkcyjnych. Były to badania mikrobiologiczne. W Zakładzie Mikrobiologii opracowano wtedy modele takich badań, uwzględniające wymagania światowe w tym zakresie; metody te zostały zastosowane w badaniu procesów wytwarzania leków w różnych zakładach i pozwalały na ich walidację. Związki z przemysłem farmaceutycznym, prowadzenie szkoleń i wykładów, a także doświadczenia zdobyte w analizie mikrobiologicznej leków w Instytucie zaowocowały opracowaniem podręcznika akademickiego pt. *Mikrobiologia farmaceutyczna – problemy produkcji i kontroli leków* [13]. Autorką książki jest kierownik Zakładu Mikrobiologii, profesor Wanda Parnowska. Książka ukazała się w roku 1998 nakładem Wydawnictwa Lekarskiego PZWL. Była to pierwsza monografia w języku polskim omawiająca mikrobiologiczne problemy jakości leków. Zebranie rozproszonych materiałów, wykorzystanie własnych

wieloletnich doświadczeń oraz kontaktów zagranicznych z kompetentnymi zespołami osób zajmujących się tymi samymi zagadnieniami sprawiła, że książka mogła być w kraju użyteczna i czytana. W roku 1999 ukazało się jeszcze jedno wydawnictwo monograficzne związane z pracami i badaniami Zakładu Mikrobiologii autorstwa profesor Parnowskiej. Jest to monografia *Antyseptyki – wymagania i mikrobiologiczne metody badania*. Monografia stanowi kompendium wiedzy o aktualnie obowiązujących, zalecanych przez Unię Europejską, metodach badań antyseptyków i wymaganiach dotyczących ich skuteczności [14].

Zakład Mikrobiologii współpracując z przemysłem farmaceutycznym, prowadząc szkolenia, a także wykonując badania doświadczalne i opracowując metody badań, włączył się czynnie w procesy przemian w wytwarzaniu leków w kraju i wpłynął na poziom ich jakości.

Prace doświadczalne wykonywane w zakładzie stawiały się po latach podstawą do opracowań syntetycznych w formie monografii lub podręczników. W ciągu lat istnienia Zakładu ukazały się 4 takie pozycje i dotyczyły one wszystkich zagadnień będących przedmiotem zainteresowań zakładu. Publikacje te mają wielu odbiorców w środowiskach zajmujących się mikrobiologicznymi zagadnieniami leków. Korzystają z nich także uczelnie wyższe w realizacji programów akademickich. Zakład opublikował wiele ponad 100 prac doświadczalnych w czasopiśmie krajowych i zagranicznych oraz kilkadziesiąt opracowań poglądowych. Prace i badania zakładu zostały wykorzystane także przy opracowywaniu monografii i artykułów do V wydania *Farmakopei Polskiej*. Profesor Parnowska była przez kilka lat Przewodniczącą Zespołu w Komisji *Farmakopei Polskiej* ds. Mikrobiologicznych. Można powiedzieć, że część mikrobiologiczna *Farmakopei Polskiej V* zawiera wymagania i metody bardzo zbliżone do zamieszczonych w *Farmakopei Europejskiej*.

Prace Zakładu Mikrobiologii Instytutu Leków wniosły niewątpliwie duży wkład w rozwój nauki w dziedzinie mikrobiologii farmaceutycznej zwłaszcza w odniesieniu do problemów związanych z lekiem. Ponadto prowadzone prace i badania miały bardzo często związek z problematyką medyczną i w tym sensie miały charakter interdyscyplinarny, związany z zagadnieniami terapii oraz skutecznego i bezpiecznego stosowania leków.

Badania na poziomie komórkowym

Badania na styku biologii i chemii z wyraźnym odniesieniem do nauk medycznych, reprezentowane były w pracach z użyciem nowoczesnej metody cytometrii przepływowej. Ta odmiana instrumentalnej metody fluorometrycznej posłużyła do badań na poziomie komórkowym w analizie cytotoksyczności substancji farmakologicznie czynnych. Szczególnym przedmiotem zainteresowania

była biologia komórki nowotworowej i badanie mechanizmów działania leków przeciwnowotworowych na cykl życiowy komórek nowotworowych i normalnych w warunkach hodowli tkankowej. Szczegółowym badaniom poddawane było oddziaływanie leku na cykl komórkowy wybranych linii komórkowych *in vitro* z uwzględnieniem zwłaszcza procesu apoptozy (śmierć komórki). Tu właśnie znalazła zastosowanie metoda cytometrii przepływowej, pozwalająca na obserwację zmian w komórce na poziomie błony komórkowej, DNA i enzymów wewnątrzkomórkowych. Wyniki tych badań i ich interpretacja miały, poza znaczeniem teoretycznym, również dużą wagę praktyczną, szczególnie istotną dla onkologów [334–341]. Były to prace J. Skierskiego i współpracowników.

Dla problematyki oceny leku testy cytotoksyczności stanowią bardzo wartościowe i nowoczesne modele badań na poziomie komórkowym, które powinny znaleźć się w zestawie metod farmakopealnych. Szczególne zastosowanie znalazłby ten test w ocenie leków z grupy cytostatyków i immunosupresorów. Jest to także test, który może być wykorzystany w badaniach z zakresu genetyki bakteryjnej. Pierwsze takie badania wykonano w ostatnich latach w Instytucie [276].

Metoda cytometrii przepływowej znalazła zastosowanie w Instytucie głównie w podstawowych badaniach naukowych. Badana była np. substancja: 2-chlorodeoksyadenozyina (2-CdA) i jej nowo syntetyzowane pochodne pod kątem właściwości cyto- i wirusostatycznych oraz immunomodulujących. Zupełnie nową substancją cytostatyczną, również badaną szczegółowo w pracowni, jest FMdC [(E)-2'-deoksy-2'-(fluorometyleno)-cytydyna], która wykazuje bardzo interesujące działanie przeciwnowotworowe, skierowane przeciwko różnym liniom komórkowym ludzkich białaczek *in vitro*. Cytometria przepływowa wykorzystywana była także praktycznie w analizie cytotoksyczności materiałów medycznych. Pracownia współpracowała z klinikami, badając wybrane cytostatyki na komórkach ludzkich nowotworów glejopochodnych pobranych w trakcie operacji neurochirurgicznych.

W latach 1980–1990 problemy analizy leków zawierających witaminy stały się impulsem do podejmowania ambitnych tematów z dziedziny biologii komórki oraz genotoksycznego i mutagennego działania preparatów farmaceutycznych. Były to prace J. Koziorowskiej, E. Anuszewskiej i współpracowników [342–359].

W myśl aktualnych zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia wszystkie nowe leki powinny być zbadane z punktu widzenia właściwości genotoksycznych przed wprowadzeniem do leczenia. Również istotne i ważne są badania leków już stosowanych. W przypadku wykrycia genotoksycznych właściwości leku należy rozważyć jaka jest wielkość ryzyka i jaka jest możliwość znalezienia leków zastępczych. Należy rozważyć, czy większe jest ryzyko, czy korzyść, bowiem zakwestionowane leki mogą być stosowane nadal, ale z uwzględnieniem odpowiednich ograniczeń.

Sformułowane zalecenia narzuciły konieczność prowadzenia takich badań. Można opierać się w nich na wynikach badań epidemiologicznych, badaniach przeprowadzanych na zwierzętach oraz na wynikach badań przeprowadzanych w krótkoterminowych, komórkowych testach *in vitro*. Badania na zwierzętach obarczone są często zmiennością gatunkową zwierząt doświadczalnych. Stąd np. związek rakotwórczy dla myszy może nie być rakotwórczy dla szczura. Ważnym czynnikiem modyfikującym są również różne warunki środowiskowe. Dlatego w badaniach rakotwórczego działania związków chemicznych (w tym przypadku leków) znalazły zastosowanie komórkowe testy przesiewowe przeprowadzane *in vitro*, w których można ocenić potencjalne właściwości rakotwórcze. W testach tych symuluje się stany uznane za kluczowe dla procesów nowotworzenia, uwzględniają one również możliwość metabolicznej przemiany związków potencjalnie rakotwórczych (tzw. prokarcynogenów) w związki o działaniu rakotwórczym.

Chemiczne środki rakotwórcze uszkodzają komórkowe DNA powodując jednocześnie uruchomienie w komórce procesów naprawczych. Jeżeli wkradnie się do nich błąd, powstaje mutacja. Uważa się, że mutacje są jednym z elementów stanowiących o zmianie nowotworowej. Dlatego w istniejących testach do oceny potencjalnych właściwości rakotwórczych bierze się pod uwagę jako model metody pozwalające na wykrycie uszkodzenia DNA lub wykrywanie mutacji. Uszkodzenie DNA ocenia się na podstawie różnic w morfologii chromosomów, zmian fizyko-chemicznych DNA, lub pomiaru naprawczej syntezy DNA. Do oceny mutagennych właściwości związków używa się mutantów bakteryjnych lub odpowiednich linii komórkowych, które pozwalają łatwo wykryć mutacje. Opracowano także metody pozwalające na wykrywanie mutacji w układach wyselekcjonowanych komórek zwierzęcych. W testach transformacji nowotworowej *in vitro* ocenia się ilościowo efekt biologiczny przekształcania komórek prawidłowych w komórki o cechach nowotwórczych.

W Polsce spośród wielu istniejących testów *in vitro* wybrano 3: test Ames'a pozwalający na wykrycie mutacji punktowych, test mikrojądrowy pozwalający na wykrycie uszkodzeń w chromosomach i test reperacji DNA.

Testy te zostały w Instytucie zaadaptowane do badań mutagenności i potencjalnej rakotwórczości środków farmaceutycznych w układach komórek bakteryjnych oraz komórek ludzkich i zwierzęcych hodowanych *in vitro*. Opracowanie tych testów stało się punktem wyjścia do rozpoczęcia i prowadzenia bardzo interesujących poznawczo badań naukowych z zakresu podstaw chemioterapii nowotworów. Uwzględniono w tych pracach również procesy biologiczne, w których biorą udział witaminy. Jedno z zadań badawczych objęło badania roli niektórych witamin w przeciwdziałaniu procesom nowotworowym. Ponadto przedmiotem

badania była także analiza istoty defektu metabolicznego komórek nowotworowych i roli metioniny i L-metionidazy w tym procesie.

Drugim torem myślenia i badań była idea wzmacniania efektów terapeutycznych cytostatyków przez różne czynniki nietoksyczne. Przedmiotem badań była L-metionina i jej wpływ na komórki białaczki hodowane *in vitro*.

W Zakładzie Leków Witaminowych prowadzono także badania o charakterze poznawczym nad transformacją nowotworową *in vitro* i indukcją faga lambda w komórkach bakteryjnych *E. coli* K 12. Za czynnik modelowy do badań wybrano metotreksat. Badania przyniosły nowe elementy poznawcze, które mogą być przydatne do podsumowania różnorodnych zjawisk towarzyszących transformacji nowotworowej *in vitro*.

W zorganizowanych w Zakładzie Pracowni Hodowli Komórkowych i Pracowni Izotopowej uzyskane wyniki badań prowadzonych przy pomocy testów z użyciem hodowli komórkowych pozwoliły, poza poszerzeniem wiedzy poznawczej, na zastosowanie tych metod w ocenie potencjalnego działania karcynogennego i mutagennego leków oraz działania cytotoksycznego niektórych materiałów medycznych, stomatologicznych, a także środków kosmetycznych i higienicznych. Badania takie prowadzone były w zakładzie i dotyczyły zarówno środków farmaceutycznych już stosowanych, jak i nowych, rejestrowanych w Polsce [342–359].

W związku z wykonywanymi badaniami na poziomie komórkowym i opracowanymi testami, w zakładzie powstał własny bank linii komórkowych zarejestrowany w Polskiej Sieci Biologii Komórkowej i Molekularnej UNESCO/PAN i bank szczepów bakteryjnych, z których korzystają różne ośrodki w Polsce.

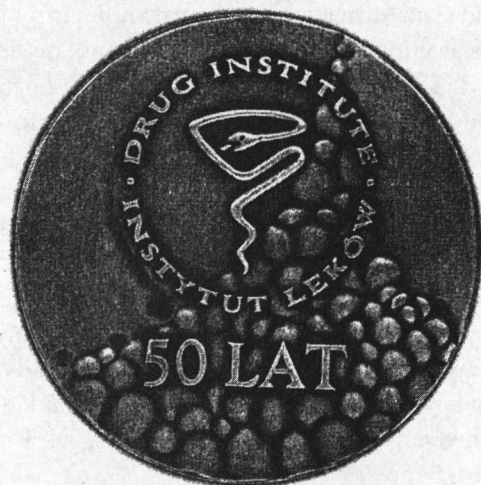
Podsumowanie

Prace naukowo-badawcze prowadzone w Instytucie Leków w okresie 50-ciu lat jego działalności przyczyniły się do rozwoju różnych dziedzin nauki w Polsce. Były to badania z dziedziny chemii i fizykochemii, w tym zwłaszcza należy podkreślić wkład Instytutu w rozwój problematyki analitycznej i metodyki z użyciem nowoczesnych metod analizy instrumentalnej oraz badań z dziedziny biochemii.

Wiele wykonywanych w Instytucie prac należało do dziedziny nauk mikrobiologicznych i biologicznych łącznie z nowoczesnymi badaniami na poziomie komórkowym. Szeroko rozwinęła się w Instytucie problematyka farmakologiczna, przyczyniając się niewątpliwie do postępu nauki w tej dziedzinie.

Prowadzone prace miały charakter badań zarówno podstawowych jak i stosowanych i dotyczyły zagadnień związanych z lekiem, jego wytwarzaniem, analizą jakości i stosowaniem w lecznictwie. Poza farmaceutycznymi, wiele analizowanych i rozwiązywanych problemów miało ścisły związek z problemami medycznymi, często badania miały charakter interdyscyplinarny.

Realizowanie podstawowego hasła: „Skuteczność i bezpieczeństwo leków”, brane pod uwagę przy wyborze tematów do badań sprawiło, że prace prowadzone w Instytucie Leków w II-giej połowie XX wieku miały, poza znaczeniem zdrowotnym, również znaczną wagę społeczną [Ryc. 16].



Ryc. 16. Medal pamiątkowy wykonany z okazji 50-lecia Instytutu Leków.

Piśmiennictwo (ważniejsze publikacje)

1. Burkiewicz J., Parnowska W.: *Bibliografia prac pracowników Instytutu Leków opublikowanych w latach 1951–2001*. Biul. IL 45 (1–2), 1–548, 2001.
2. Parnowska W.: *Instytut Leków 1951–2001, Dzieje – ludzie – dokonania*. Wyd. Anter, Warszawa 2001.
3. Dadler J., Kubikowski P.: *Farmakologia i toksykologia leków*. PZWL, Warszawa 1953 (wyd. 1).
4. Rusiecki W., Kubikowski P.: *Toksykologia współczesna*. PZWL, Warszawa 1953 (wyd. 1).
5. Margasiński Z. (red.): *Metody badania środków leczniczych*. PZWL, Warszawa 1956 (wyd. 1).
6. Szyszko E. (red.): *Metody badania leków*. PZWL, Warszawa 1974. Współautorzy: Borkowska Z., Derlikowski J., Gawrych Z., Jończyk J., Kaniewska T., Kłos J., Lewandowska I., Małysz D., Narbutt-Mering B., Nasierowska Z., Nowakowska Z., Olech A., Perkowski E., Pomazańska T., Rembielińska K., Reszka I., Reszko-Turska W., Rożyńska M., Sokołowska I., Suffczyński J., Szczęśniak M., Szyszko E., Tyfczyńska J., Usiekiewicz K., Walicka T., Wasilewska L., Wejman W., Węglowska W., Wilczyńska-Wojtulewicz I., Wójcik Z., Zawadzki R., Żyżyński W.
7. Szyszko E.: *Instrumentalne metody analityczne*. PZWL, Warszawa 1964 (wyd. 1), 1966 (wyd. 2), 1971 (wyd. 3), 1975 (wyd. 4), 1985 (wyd. 5).
8. Woźniak W. (red.): *Mikrobiologiczne metody badania leków i materiałów biologicznych*. PZWL, Warszawa 1973. Współautorzy: Dzierżyńska I., Gajcy H., Jastalska D., Morris-Rostkowska W., Myszkowska K., Obojska K., Tautt J., Tuszyńska s., Werakso B., Woźniak W.
9. Borkowski B. (red.): *Chromatografia cienkowarstwowa w analizie farmaceutycznej*. PZWL, Warszawa 1973. Współautorzy: Blitek D., Borkowska Z., Borkowski B., Borowiecka B., Brzezicka-Bąk M., Danielak R., Deptuła S., Dytkowska O., Gałęcka H., Gawrych Z., Grochulski A., Iwanowska J., Jończyk J., Jurecka-Mugeńska B., Kamiński B., Kaniewska T., Kąkol H., Kirkor D., Kłos J., Lenartowicz K., Lewandowska I., Lipiński B., Mucharska A.
10. Danysz A.: *Farmakologia. Repetytorium dla studentów medycyny i farmacji*. PZWL, Warszawa 1967 (wyd. 1), 1972 (wyd. 2), 1975 (wyd. 3), 1978 (wyd. 4), 1988 (wyd. 5).
11. Danysz A., Gryglewski R. (red.): *Farmakologia. Podręcznik dla studentów medycyny*. PZWL, Warszawa 1977 (wyd. 1), 1982 (wyd. 2).
12. Woźniak-Parnowska W.: *Mikrobiologiczne skażenia leków*. Rada Naukowa przy Ministrze Zdrowia i Opieki Społecznej, Warszawa 1976.
13. Parnowska W.: *Mikrobiologia farmaceutyczna. Problemy produkcji i kontroli leków*. PZWL, Warszawa 1998.
14. Parnowska W.: *Antyseptyki. Wymagania i mikrobiologiczne metody badań*. Instytut Leków, Warszawa 1999.
15. Spławiński J.: *Receptariusz szpitalny*. Unimed, Warszawa 1998.
16. Chojnowski W.: *Przedkliniczne badania nowych antybiotyków*. w: *Antybiotyki – współczesny stan wiedzy*, Chemil, Warszawa 1990.

17. Zalewski W.: *Metody badania biomateriałów przeznaczonych do kontaktu z krwią i Metody badania biomateriałów in vitro*. w: *Problemy biocybernetyki i inżynierii biomedycznej*. T. 4, Kuś H. (red.), Wyd. Kom. i Łączn., Warszawa 1990.
18. Achmatowicz T., Karczewicz A., Koziołemska B., Lasocka I., Mazurek A. P.: *Materiały medyczne*. w: „Farmacja stosowana”, Janicki S., Fiebig A. (red.), PZWL, Warszawa 1997 (wyd. 2), 1999 (wyd. 3).
19. Licińska I., Ludwikowska K., Mazurek A. P.: *Radiofarmaceutyki*. w: „Farmacja stosowana”, Janicki S., Fiebig A. (red.), PZWL, Warszawa 1997 (wyd. 2), 1999 (wyd. 3).
20. Chruściel T. L., Kubikowski P., Gumułka W. S.: *Zależność lekowa typu morfiny*. w: „Zależności lekowe”, Kubikowski P., Wardaszko-Łyskowska H. (red.), PZWL, Warszawa 1978.
21. Kubikowski P., Gumułka W. S., Chruściel T. L.: *Barbiturany i inne leki nasenne i uspokajające*. w: „Zależności lekowe”, Kubikowski P., Wardaszko-Łyskowska H. (red.), PZWL, Warszawa 1978.
22. Kubikowski P., Gumułka W. S., Chruściel T. L.: *Amfetamina i leki o podobnym działaniu*. w: „Zależności lekowe”, Kubikowski P., Wardaszko-Łyskowska H. (red.), PZWL, Warszawa 1978.
23. Kubikowski P., Gumułka W. S., Rewerski W., Chruściel T. L.: *Środki halucynogenne*. w: „Zależności lekowe”, Kubikowski P., Wardaszko-Łyskowska H. (red.), PZWL, Warszawa 1978.
24. Chruściel T. L.: *Konopie indyjskie i tetrahydrokannabinole*. w: „Zależności lekowe”, Kubikowski P., Wardaszko-Łyskowska H. (red.), PZWL, Warszawa 1978.
25. Chruściel T. L., Kiljan A.: *Ogólne problemy zatruc lekami powodującymi zależności lekowe*. w: „Zależności lekowe”, Kubikowski P., Wardaszko-Łyskowska H. (red.), PZWL, Warszawa 1978.
26. Chruściel T. L.: *Niektóre toksykologiczne aspekty zależności lekowych*. w: „Zależności lekowe”, Kubikowski P., Wardaszko-Łyskowska H. (red.), PZWL, Warszawa 1978.
27. Danysz A. (red.): *Zasady i metody klinicznej oceny leków*. PZWL, Warszawa 1979.
28. Tatoń J. (red.): *Kliniczna farmakologia ubocznych działań leków*. PZWL, Warszawa 1978.
29. Chruściel T. L., Gibiński K.: *Leksykon leków*. PZWL, Warszawa 1991.
30. Czarnecki A. (współ. red.): *Przewodnik farmakoterapii*. Instytut Leków, Warszawa 1995.
31. *Farmakopea Polska*. Wyd. 5. PZWL, Warszawa 1990–1999.
32. Alwas I., Narbutt-Mering A. B.: *Badania stopnia rozkładu roztworów nowokainy. I. Hydroliza*. Acta Pol. Pharm. 15, 31–37, 1958.
33. Małysz D.: *Zastosowanie metody elektroforezy bibułowej do wykrywania zanieczyszczeń w postaci metali ciężkich w preparatach farmaceutycznych*. Acta Pol. Pharm. 17, 221–228, 1960.

34. Margasiński Z., Danielak R., Gawrych Z., Kowalczyk T., Rafałowska H., Tyfczyńska J.: *Chromatografia bibułowa preparatów oczyszczonych kardenolidów pochodzących z Digitalis Lanata*. Acta Pol. Pharm. 18, 311–318, 1961.
35. Żyżyński W.: *Spektrofotometryczne oznaczanie pochodnych nitrofurfurołu w preparatach leczniczych*. Acta Pol. Pharm. 18, 365–370, 1961.
36. Derlikowski J., Narbutt-Mering B., Perkowski E., Węglowska W., Potajło-Gulińska J.: *Zastosowanie jonoforezy bibułowej do rozdzielenia niektórych środków leczniczych*. Acta Pol. Pharm. 21, 9–18, 1964.
37. Margasiński Z., Danielak R., Pomazańska T., Rafałowska H.: *Rozdział mieszanin pochodnych fenotiazyny metodą chromatografii cienkowarstwowej*. Cz. 1. Acta Pol. Pharm. 21, 5–8, 1964.
38. Szyszko E.: *Metody polarograficzne w analizie środków leczniczych*. Biul. IL 16, 717–734, 1969.
39. Kaniewska T., Borkowski B.: *Alkaloidy w rodzaju Thalictrum L. IX. Chromatografia i wyodrębnienie zasad IV-rzędowych z korzeni Thalictrum minus L. var. elatum Koch*. Acta Pol. Pharm. 28, 503–509, 1971.
40. Kaniewska T.: *Zastosowanie chromatografii gazowej do oznaczania chlorowcopochodnych środków leczniczych do narkozy*. Farm. Pol. 29, 689–693, 1973.
41. Wójcik Z., Szyszko E., Zagórski Z.: *Wpływ sterylizacji termicznej i radiacyjnej na zachowanie się barwników syntetycznych stosowanych do barwienia preparatów farmaceutycznych w Polsce*. Acta Pol. Pharm. 30, 519–526, 1973.
42. Walicka T., Szyszko E., Kazanowski A.: *Badanie rozkładu -fenyloetyloamin zawierających 1 lub 2 grupy hydroksylowe, metodą oscyllopolarografii zmiennoprądowej*. Acta Pol. Pharm. 31, 337–343, 1974.
43. Nasierowska Z.: *Wykrywanie i oznaczanie sztucznych środków słodzących w niektórych preparatach farmaceutycznych*. Cz. 1. *Rozdział i identyfikacja sacharyny, sacharynianu sodowego, cyklaminianu sodowego i dulcyny metodą chromatografii cienkowarstwowej*. Farm. Pol. 31, 940–945, 1975.
44. Wasilewska L.: *Badanie trwałości i wykrywanie zanieczyszczeń w preparatach dwupirydamolu. I. Badanie trwałości dwupirydamolu*. Acta Pol. Pharm. 33, 211–216, 1976.
45. Perkowski E.: *Wpływ promieniowania nadfioletowego i gamma na niektóre związki amoniowe*. 132 k. Warszawa 1977 (praca doktorska).
46. Wójcik Z., Szyszko E., Fijałek Z.: *Wpływ promieniowania nadfioletowego jako czynnika sterylizującego na barwniki syntetyczne stosowane w Polsce do barwienia leków. II. Barwniki azowe pochodne kwasu naftionowego*. Acta pol. Pharm. 35, 695–696, 1978.
47. Kaniewska T.: *Metodyka wykrywania i oznaczania leków neurotropowych we krwi dla stwierdzenia ich u osób prowadzących pojazdy mechaniczne. II. Wykrywanie i oznaczanie niektórych pochodnych benzodwuzepiny we krwi ludzkiej za pomocą chromatografii gazowej*. Acta Pol. Pharm. 40, 445–453, 1983.
48. Kaniewska T., Kublin E., Węclawowicz E.: *Identyfikacja i oznaczanie minoksydylu metodą chromatografii gazowej*. Acta Pol. Pharm. T. 43, 6, 588–592, 1986.

49. Tuszyńska E., Kwiatkowska-Puchnian B., Kulik A., Kaniewska T.: *Investigations on chemical changes in overdue pharmaceuticals P. 2. Investigation decomposition of Timonacid*. Chem. Anal. T. 40, 1, 61–66, 1995.
50. Chyła A.: *Densytometryczne oznaczanie substancji czynnej w lekach. Karbidopa i lewodopa*. Biul. IL, R. 39, 1, 21–25, 1995.
51. Kublin E., Kaniewska T.: *Determination of antimycotic substances derivatives of imidazole by gas chromatographic method*. Chem. Anal. T. 41, 1, 19–25, 1996.
52. Czerwińska K., Wyszomirska E., Kaniewska T.: *Identyfikacja i oznaczanie kwasu walpronowego w mleku ludzkim metodą chromatografii gazowej*. Biul. IL, R. 41, 2, 39–47, 1997.
53. Bogdan A., Kaniewska T.: *Testing of decomposition of pyridinedicarboxylic acid derivatives in selected pharmaceutical preparations*. Acta Pol. Pharm. vol. 54, 4, 261–266, 1997.
54. Zakrzewska B., Bogdan A., Kaniewska A., Duszak E., Żelazowska E.: *Analytical investigations on selected nonsteroidal antiinflammatory drugs. P. I*. Acta Pol. Pharm. vol. 55, 3, 179–188, 1998.
55. Podolska M., Białecka W., Kwiatkowska-Puchniarz B., Tuszyńska E.: *Opracowanie metod oznaczania związków czynnych w dwuskładnikowych preparatach przeciwwgrzybiczych*. Biul. IL, R. 42, 1/2, 43–54, 1998.
56. Chyła A., Żelazowska E.: *Using of thin-layer chromatography for identification and quantitative determination of benzalkonium chloride in eye drops*. Acta pol. Pharm. vol. 56, 6, 419–423, 1999.
57. Wyszomirska E., Czerwińska K.: *Identification and assay of lamotrigine in human milk with gas chromatography and densitometry*. Acta Pol. Pharm. vol. 56, 2, 101–105, 1999.
58. Ramotowski S., Szcześniak M.: *Determination of piperazine in pharmaceutical preparations with sodium tetraphenylboron (TPBNa)*. Diss. Pharm. 20, 453–457, 1968.
59. Kalinowski K., Olech A.: *Coulometric determination of papaverine hydrochloride by means of Reinecke salt*. Acta Pol. Pharm. 25, 171–175, 1968.
60. Olech A.: *Determination of some locally anaesthetic compounds by means of Reinecke salt*. Acta Pol. Pharm. 28, 175–179, 1971.
61. Sokołowska I.: *Untersuchung der Zersetzung von Glukose zur parenteralen Anwendung*. Zbl. Pharm. Pharmakotherap. 115, 705–711, 1976.
62. Lewandowska I., Reszka I., Sokołowska I., Tyfczyńska J.: *Oznaczanie poziomu dwufenylohydantoiny i jej metabolitu obok barbituranów w niektórych płynach ustrojowych*. Acta Pol. Pharm. 35, 245–251, 1978.
63. Olech A.: *Kompleksowe sole rodankowe jako odczynniki strącające do oznaczania zasad organicznych. VI. Zastosowanie kompleksowych rodankowych soli chromu do oznaczania leczniczych pochodnych tioksantenu*. Acta Pol. Pharm. 35, 63–68, 1978.
64. Olech A., Usiekiewicz K.: *Ocena płynów parenteralnych metodami instrumentalnymi*. Farm. Pol. 34, 83–86, 1978.
65. Lewandowska I., Olech A., Reszka I., Sokołowska I., Tyfczyńska J., Usiekiewicz K.: *Badanie stężenia niektórych leków w mleku kobiecym. III. Izolacja, badania*

- chromatograficzne i oznaczenie cyklobarbitalu i diazepamu oraz niektórych alkaloidów sporyszu. Diagn. Lab.* 16, 259–266, 1980.
66. Olech A., Sokołowska I., Usiekniewicz K.: *Oznaczanie metodą absorpcyjnej spektrometrii atomowej zanieczyszczeń ołowiem i miedzią w wieloelektrolitowych płynach do podawania parenteralnego. Farm. Pol.* 43, 265–267, 1987.
67. Olech A., Tyfczyńska J.: *Ocena zanieczyszczenia leków roślinnych metalami metodą spektrometrii atomowej. Biul. IL* 37, 4–16, 1990.
68. Łozak A., Sołtyk K., Fijałek Z., Sarna K., Tyfczyńska J.: *Methods of identification, purity testing and determination of Cisplatin contents in therapeutic preparations. Acta Pol. Pharm.* 51, 329–333, 1994.
69. Snyckerski A., Fijałek Z.: *Polarographic and voltammetric study of nitrosourea derivative anticancer drugs in pharmaceutical formulations and in blood. Chem. Anal.* 41, 1025–1033, 1996.
70. Fijałek Z.: *Nowoczesne metody elektrochemiczne i ich zastosowanie w analityce farmaceutycznej. Postępy Nauk Farmaceutycznych, PTF, Warszawa* 1996, str. 81–90.
71. Jastrzębski Z., Czyżewska-Szafran H., Remiszewska M., Fijałek Z., Fitak B. A., Suchocki P.: *Pharmacokinetics of Selol, a new agent containing selenium, in rats. Drugs Exptl. Clin. Res.* 23(1) 7–11, 1997.
72. Sarna K., Fijałek Z.: *Voltammetric and electrochemical quartz crystal microbalance study of antithyroid drugs. Chem. Anal.* 42, 425–433, 1997.
73. Łozak A., Fijałek Z.: *Determination of selenium in pharmaceutical preparations for parenteral administration by adsorptive stripping voltammetry and atomic absorption spectrometry. Chem. Anal.* 43, 1–7, 1998.
74. Łozak A., Fijałek Z.: *Determination of selenium in tablets and therapeutical nutritions. Chem. Anal.* 43, 1003–1010, 1998.
75. Fijałek Z., Łozak A., Sarna K.: *Voltammetric and EQCM studies on selenium (IV) at mercury, gold and glassy carbon electrodes in the presence of Cu(II), Au(III), Pb(II) and Cd(II). Electroanalysis* 10, 846–851, 1998.
76. Sarna K., Fijałek Z.: *Polarographic and voltammetric determination of Chlorhexidine in pharmaceutical preparations. Chem. Anal.* 44, 1999.
77. Wilczyńska I.: *Mikrometoda oznaczania alkaloidów tropowych w przetworach roślinnych. Acta Pol. Pharm.* 11, 169–175, 1954.
78. Wilczyńska I.: *Wykorzystanie analizy polarograficznej do kontroli środków leczniczych. Chem. Analit.* 1, 106–111, 1956.
79. Nowakowska Z., Wilczyńska I., Żyżyński W.: *Oznaczanie rezerpiny w preparatach specyfikowych. Acta Pol. Pharm.* 21, 161–168, 1964.
80. Nowakowska Z., Pomazańska T.: *Metody badania chloroprotysenu (Chlorprothixenum) w preparatach leczniczych. Biul. IL* 11, 307–312, 1964.
81. Wilczyńska I., Margasiński Z.: *Spektrofotometryczne oznaczanie w nadfiolecie eterów benzhydrołu w lekach, oparte na reakcji powstawania chloranilu z benzhydrołu. Chem. Anal.* 12, 991–999, 1967.

82. Nowakowska Z., Żyżyński W.: *Spektrofotometryczne badanie kwasów karboksylowych pochodnych 3,5-dwujodopirydonu-4 w preparatach rentgenodiagnostycznych*. Acta Pol. Pharm. 27, 579–585, 1970.
83. Wilczyńska I.: *Mikroreakcje na cienkiej warstwie żelu krzemionkowego. II. Reakcje benzaldehydu, jego chloro-hydroksy- i metoksy-pochodnych z 2,4-dwunitrofenylohydrazyną*. Chem. Anal. 17, 21, 1972.
84. Nowakowska Z., Wieniawski W.: *Rozdział czteroacetylo-D-glukozylo-3-tiosemi-karbazonów hydroksyaldehydów aromatycznych na cienkiej warstwie*. Acta Pol. Pharm. 30, 571–574, 1973.
85. Wilczyńska-Wojtulewicz I.: *Przegrupowanie wodoronadtlenkowe pochodnych benzhydrołu w roztworach nadtlenku wodoru i kwasu solnego i jego zastosowanie analityczne*. (Praca habilitacyjna), Warszawa 1974.
86. Wilczyńska I., Żyżyński W.: *Mikroreakcje na cienkiej warstwie żelu krzemionkowego. III. Reakcje niektórych ketonów aromatycznych z 2,4-dwu-nitrofenylohydrazyną (2,4-DNFH) i ich wykrywanie obok pochodnych benzaldehydu*. Chem. Anal. 21, 485–490, 1976.
87. Wasilewska L., Wilczyńska-Wojtulewicz I.: *Wykrywanie piperydiny chloranilem na cienkowarstwowych chromatogramach roztworów 2,6-bis-/dwuetanolo-amino-/4,8 dwupiperydylopirymido-/5,4-d/-pirymidyny (dwupirydamolu)*. Acta Pol. Pharm. 34, 337, 1977.
88. Wasilewska L., Wilczyńska-Wojtulewicz I.: *Metody badania preparatów dwupirydamolu i ocena ich przydatności do badań preparatów rozłożonych*. Acta Pol. Pharm. 35, 215–220, 1978.
89. Sadlej-Sosnowska N., Blitek D., Wilczyńska-Wojtulewicz I.: *Determination of menadione sodium hydrogen sulphite and nicotinamide in multivitamin formulations by high-performance liquid chromatography*. J. Chromatogr. 357, 227–232, 1986.
90. Wilczyńska-Wojtulewicz I., Sadlej-Sosnowska N.: *Determination of clonidine hydrochloride in pharmaceutical preparations by high-performance liquid chromatography*. J. Chromatogr. 367, 434, 1986.
91. Jończyk A., Wilczyńska-Wojtulewicz I.: *Chromatograficzne i spektrofotometryczne oznaczanie kwasu cynametowego, cynamonowego i kumaryny w preparatach farmaceutycznych*. Chem. Anal. 33, 535–543, 1988.
92. Jończyk A., Wilczyńska-Wojtulewicz I.: *Determination of diphenphyramine and naphazoline in pharmaceutical mixtures by high-performance liquid chromatography*. Acta Pol. Pharm. /Drug Reserch 51, 115, 1994.
93. Jończyk A., Wilczyńska-Wojtulewicz I.: *Determination of chlorpheniramine and phenylpropanolamine in pharmaceutical mixtures by high-performance liquid chromatography*. Acta Pol. Pharm. /Drug Research 51, 297, 1994.
94. Jończyk A., Nowakowska Z.: *Determination of hydrochlorothiazide and pindolol mixtures by UV-spektrophotometry and high-performance liquid chromatography (HPLC)*. Acta Pol. Pharm. /Drug Research 53, 171, 1996.
95. Jończyk A., Wilczyńska-Wojtulewicz I.: *Leki racemiczne i metody ich badań*. Biul. IL 42(1/2), 105, 1998.

96. Jończyk A.: *Determination of cyclizine hydrochloride, caffeine and ergotamine tartrate mixtures by high-performance liquid chromatography (HPLC)*. Acta Pol. Pharm. /Drug Research 56, 183–185, 1999.
97. Mazurek A. P., Karpińska G.: *Theoretical Studies on Molecular Determinants for Recognition at H3 – Histamine Receptors*. Zeit. F. Naturforschung 49c, 471, 1994.
98. Karpińska G., Mazurek A. P.: *Studies on Activation of H3 Histamine Receptor: A Mechanistic Model*. Zeit. F. Naturforschung 50c, 143, 1995.
99. Dobrowolski J. Cz., Karpińska G., Mazurek A. P.: *Theoretical Studies on the Hydrogen Bonded Urea-Phenol Complexes: The Mixed Basis Set Approach*. Pol. J. Chem. 69, 1059, 1995.
100. Karpińska G., Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *Tautomerism of histamine revisited*. J. Mol. Struct. (Theochem) 369, 137–144, 1996.
101. Mazurek A. P., Skulski L., Dobrowolski J. Cz.: *Tautomeric azo-hydrazo equilibria in 8-arylazothioephylines: theoretical and experimental studies*. J. Mol. Struct. 410, 421–424, 1997.
102. Zwierzchowska Z., Dobrosz-Teperek K., Lewandowski W., Kołos R., Bajdor K., Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *Vibrational spectra of 5-halogenouracils: Part I*. J. Mol. Struct. 410, 415–420, 1997.
103. Mazurek A. P., Dobrowolski J. Cz., Sadlej J.: *Ab initio calculation of the NMR shielding constants for histamine*. J. Mol. Struct. 435–441, 1997.
104. Mazurek A. P., Kozerski L., Sadlej J., Kawęcki R., Bednarek E., Sitkowski J., Dobrowolski J. Cz., Maurin J. K., Biniecki K., Witowska J., Fiedor P., Pachecka J.: *Genistein complexes with amines: structure and properties*. J. Chem. Soc. Perkin 2, 1223–1230, 1998.
105. Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *C₆₀ Topological Isomers: Other Carbon Allotrops*. J. Phys. Chem. A 102, 5260–5262, 1998.
106. Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *Carbyne Trefoil Knots – Are They Stable Enough to Exist*. Pol. J. Chem. 72, N. 7S, 1593–1603, 1998.
107. Jamróz M. E., Palczewska-Tulińska M., Wyrzykowska-Stankiewicz D., Szafrński A., Polaczek J., Dobrowolski J. Cz., Jamróz M. H., Mazurek A. P.: *The ureaphenol(s) systems*. Fluid Phase Equilibria 152, 307–326, 1998.
108. Randić M., Dobrowolski J. Cz.: *Optimal Molecular Connectivity Descriptors for Nitrogen – Containing Molecules*. Int. J. Quantum. Chem. 70, 1209–1215, 1998.
109. Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *C₆₀ Carbyne Knots (from O1 to 63): Theoretical NMR Spectra*. Int. J. Quantum. Chem. 70, 1009–1015, 1998.
110. Dobrosz-Teperek K., Zwierzchowska Z., Lewandowski W., Bajdor K., Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *Vibrational spectra of 5-halogenouracils: Part II – Solids*. J. Mol. Struct. 470, 115–125, 1998.
111. Polkowski K., Dobrowolski J. Cz., Pachecka J., Mazurek A. P.: *Genistein and its complexes. Part III: Experimental and quantum-chemical semiempirical studies*. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research 56, 109–116, 1999.
112. Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *The Granny and Square Carbyne Knots: Theoretical NMR Spectra*. J. Mol. Struct. 482–483, 339–342, 1999.

113. Bednarek E., Dobrowolski J. Cz., Dobrosz-Teperek K., Sitkowski J., Kozerski L., Lewandowski W., Mazurek A. P.: *Theoretical and Experimental ^1H , ^{13}C , ^{15}N and ^{17}O NMR Spectra of 5-Nitro, 5-Amino and 5-Carboxy Uracils*. J. Mol. Struct. 482–483, 333–337, 1999.
114. Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *On the C_{60} Carbyne Links (from 2^2_1 to 6^2_3)*. Int. J. Quant. Chem. 75, 839–846, 1999.
115. Sadlej J., Moszyński R., Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *Structure and energetics of weakly bonded complex $\text{NH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$* . J. Phys. Chem. A 103, 8528–8536, 1999.
116. Dobrowolski J. Cz.: *Absorpcyjna spektrometria molekularna. Rozdział Farmakopei Polskiej*.
117. Sadlej-Sosnowska N., Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *On conformation of propranolol molecule*. J. Mol. Struct. 520, 165–171, 1999.
118. Mazurek A. P., Dobrowolski J. Cz., Sadlej J., Bednarek E., Kozerski L.: *Genistein complexes with amines. Part II: Ab initio study of complexes with piperazine and triethylamine*. J. Mol. Struct. 520, 45–52, 1999.
119. Garnuszek P., Dobrowolski J. Cz., Mazurek A. P.: *Theoretical Studies on the Substitution Isomerism and Tautomerism in Iodohistamine Molecules*. J. Mol. Struct. (Theochem), 2000.
120. Witowska J., Dobrowolski J. Cz., Dobrosz-Teperek K., Lewandowski W., Mazurek A. P.: *The EI, CI and APCI Mass Spectrometric Studies of 5-Substituted Derivatives of Uracil*. International Mass Spectrometry Conference, 14th IMSC Tampere, Finlandia, 1997.
121. Mazurek A. P., Kozerski L., Sadlej J., ... Witowska J. i in.: *Genistein complexes with amines: structure and properties*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1223, 1998.
122. Witowska J., Otwinowska H., Mazurek A. P.: *The EI, CI and APCI Mass Spectrometric Studies of the polysaccharides containing compounds*. XXIV European Congress on Molecular Spectroscopy EUCMOS, Praga 1998.
123. Witowska J.: *The APCI Mass Spectrometric Studies*. 16th Informal Meeting on Mass Spectrometry, Budapest 1998.
124. Witowska J.: *Zastosowanie spektrometrii mas do badania leków. Sympozjum: Metody fizyko-chemiczne w analizie leków*, Konstancin 1997.
125. Witowska J., Otwinowska H.: *Mass Spectrometric Studies of Mono-, Di-, Tri-, Tetrasaccharides and Glucosides*. Acta Pol. Pharm. – Drug Research, 56, 13, 1999.
126. Witowska J.: *Badanie struktury związków farmaceutycznych metodą spektrometrii mas. Sympozjum: Jakość leku we wdrożeniach, produkcji i kontroli*, Miedzeszyn 2000.
127. Witowska J., Milkowska-Leyck K.: *Investigation of 3,4-Dihydroxy- β -phenylethoxy-O- β -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)-4-O- β -caffeoyl- β -D-glucopyranoside by Mass Spectrometry*. The Second Multidisciplinary Conference on Drug Research MKNOL 2000, Cieplice (oddane do druku).
128. Kozerski L., Krajewski P., Urbańczyk-Lipkowska Z., Gluźniński P., Krówczyński A.: *Comparison of Solution and Solid State Structure of 2,3-Dihydrobenzofuran Derivatives. Part VII*. J. Mol. Struct. 326, 203, 1994.

129. Hansen P. E., Bolvig S., Duus F., Petrova M. V., Kawęcki R., Krajewski P., Kozerski L.: *Deuterium Isotope Effects on ^{13}C Chemical Shifts of Intramolecularly Hydrogen-Bonded Olefines*. Magn. Reson. Chem. 33, 621, 1995.
130. Kozerski L., Kawęcki R., Krajewski P., Gluźniński P., Pupek K., Hansen P. E., Williamson M. P.: *Searching Conformational Space in Flexible Molecules Using NOEs and Molecular Modelling*. J. Org. Chem. 60, 3533, 1995.
131. Kozerski L., Krajewski P., Bednarek E.: *Isomeric Equilibria of 1-Methylamino-2-nitroethene*. Magn. Reson. Chem. 33, 745, 1995.
132. Kozerski L., Kawęcki R., Krajewski P.: *Zastosowanie pola relaksacji protonów – 1-H NOE i modelowania molekularnego w badaniach stereochemicznych związków organicznych*. Wiadomości Chemiczne 50, 7, 1996.
133. Kozerski L., Mazurek A. P.: *Spektroskopia NMR*. Polish Pharmacopeia, 1996, v. 5.
134. Kozerski L., Krajewski P., Pupek K., Williamson M. P., Blackwell P.: *Towards Stereochemical and Conformational Assignments in Flexible Molecules Using NOEs and Molecular Modelling*. J. Chem. Soc. Perkin 2, 1811, 1997.
135. Mazurek A. P., Kozerski L., Sadlej J., Kawęcki R., Bednarek E., Sitkowski J., Dobrowolski J. Cz., Maurin J., Biniecki K., Witowska J., Fiedor A., Pachecka J.: *Genistein Complexes with Amines: Structure and Properties*. J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 1223–1230, 1998.
136. Fiedor P., Kozerski L., Dobrowolski J. Cz., Kawęcki R., Biniecki K., Pachecka J., Rowiński W., Mazurek A. P.: *Immunosuppressive effects of synthetic derivative of genistein on the survival of pancreatic islet allografts*. Transplantation Proceedings 30, 357, 1998.
137. Furman B., Krajewski P., Urbańczyk-Lipkowska Z., Frelek J., Kałuża Z., Kozerski L., Chmielewski M.: *A simple method for the assignment of the relative stereochemistry of 2-substituted clavams*. J. Chem. Soc., Perkin 2, 1737, 1998.
138. Kozerski L., Kawęcki R., Krajewski P., Boykin D. W., Bolvig S., Hansen P. E.: *O Chemical shifts and Deuterium Isotope Effects on ^{13}C Chemical Shifts of Intramolecularly Hydrogen Bonded Compounds*. Mag. Res. Chem. 36, 921, 1998.
139. Kawęcki R., Mazurek A. P., Kozerski L., Maurin J. K.: *Synthesis of benzofuro[2,3-b] benzofuran derivatives under Hoesch reaction conditions*. Synthesis 5, 751, 1999.
140. Furman B., Krajewski P., Kałuża Z., Turner R., Voelter W., Kozerski L., Williamson M. P., Chmielewski M.: *Stereochemical Model of [2+2] cycloaddition of Chlorosulfonyl Isocyanate to Chiral Vinyl Ethers*. J. Chem. Soc., Perkin 2, 217, 1998.
141. Bednarek E., Dobrowolski J. Cz. Dobrosz-Teperek K., Sitkowski J., Kozerski L., Lewandowski W., Mazurek A. P.: *Theoretical and Experimental ^1H , ^{13}C , ^{15}N and ^{17}O NMR Spectra of 5-Nitro, 5-Amino and 5-Carboxy Uracils*. J. Mol. Structure, 482–483, 333–337, 1999.
142. Krajewski P., Kozerski L., Gryniewicz G., Bednarek E., Sitkowski J.: *Solution conformation of Alkaloid Chelidonium and its Protonated Form*. Magn. Reson. Chem. (zaakceptowane).

143. Koźmiński W., Bednarek E., Bocian W., Sitkowski J., Kwiecień B., Kozerski L.: *Application of HECADe method to measurements of long-range spin, spin C, H couplings in β -sulfonyl enamines*. Magn. Reson. Chem. (zaakceptowane).
144. Sadlej-Sosnowska N., Kozerski L., Bednarek E., Sitkowski J.: *Fluorometric and NMR Studies of the Naproxen – Cyclodextrin Inclusion Complexes in Aqueous Solution*. J. Inclusion Phenomena (accepted).
145. Łysek R., Krajewski P., Furman B., Kałuża Z., Kozerski L., Chmielewski M.: *Conformation of chiral alkoxyallenes by ^1H NMR spectroscopy*. J. Chem. Soc. Perkin 2, 61, 2000.
146. Bednarek E., Bocian W., Dobrowolski J. Cz., Sadlej-Sosnowska N., Sitkowski J., Kozerski L.: *Conformation of Naproxen anion studied by ^1H NMR and theoretical Methods*. J. Mol. Struct.
147. Mazurek A. P., Kozerski L., Sadlej J., Bednarek E., Dobrowolski J. Cz., Maurin J.: *Genistein Complexes with Amines II: X-Ray Structure and Theoretical Calculations*. J. Mol. Struct.
148. Kozerski L., Mazurek A. P., Kawęcki R., Krajewski P., Bednarek E., Bocian W., Sitkowski J., Williamson M. P., Hansen P. E.: *A nicked duplex decamer DNA with PEG6 tether*. Nucleic Acid Research.
149. Biniecki S., Rylski L.: *Otrzymywanie 2-aminotiazolu i 2-sulfanilamidotiazolu. Notatka laboratoryjna*. Acta Pol. Pharm. 14, 143–146, 1957.
150. Biniecki S., Izdebski J.: *Otrzymywanie dwuchlorowodorku 1,4-dwuhydrazynofstalażyny*. Acta Pol. Pharm. 14, 421–424, 1957.
151. Wieniawski W., Świdorski J., Kubikowski P.: *O pewnych pochodnych rodaniny czynnych pod względem bakteriostatycznym*. Roczniki Chemii, 32, 546–551, 1958.
152. Kesler E., Biniecki S.: *Blokowanie grupy NH_2 w 1-hydrazynofstalażynie za pomocą niektórych aromatycznych ketonów i aldehydów*. Acta Pol. Pharm. 16, 93–101, 1959.
153. Biniecki S., Kołodyńska Z.: *Synteza N-2-chinoksalilo- oraz N-4-chinazolilo/K-dwuaminodekanu*. Acta Pol. Pharm. 20, 409–412, 1963.
154. Biniecki S., Haase A., Izdebski J., Kesler E., Rylski L.: *Some phthalazine and pyridazine derivatives as potential hypotensive agents*. Bull. de l'Académie Polonaise des Sciences. Série des Sci. chim., géol. et géogr. Vol. 6 No. 4, s. 227–233, 1958.
155. Bognar R., Wieniawski W.: *Nitrogen glycosides. N-glucosyl derivatives of substituted rhodanines*. Tetrahedron Letters, 6, 10–12, 1960.
156. Taborska H., Biniecki S.: *O niektórych pirymidynowych pochodnych -fenyloetyloaminy*. Diss. Pharm. 15, 389–399, 1963.
157. Wieniawski W.: *Studia nad syntezą glikozydowych pochodnych farmakologicznie czynnych amin o działaniu sympatykomimetycznym*. Praca habilitacyjna, Warszawa 1964.
158. Biniecki S., Kołodyńska Z., Złakowska W.: *Synteza 4- β -3'-4'-metylenodwuoksyfenylo-etyloamino/-chinazoliny oraz produkty kondensacji 4-chlorochinazoliny z uretanem etylowym i tiosynaminą*. Acta Pol. Pharm. 23, 1–6, 1966.
159. Biniecki S., Rozalska I.: *Synteza 1- β -pirydylo/-winylo/-izochinolin*. Acta Pol. Pharm. 23, 195–200, 1966.

160. Wieniawski W., Łada E.: *Czwartorzędowe pochodne dwuaminodwutia-I-dwuaminodwusulfonyloalkanów*. Acta Pol. Pharm. 23, 215–220, 1966.
161. Kołodyńska Z., Wieniawski W.: *Otrzymywanie amidów kwasu hydroksycynamonowych. Cz. 2. Czteroacetylo-O- β -glikozyd ferulamidu i jego N-pochodne*. Diss. Pharm. 19, 161–164, 1967.
162. Hildesheim J., Walczak E., Guro S. D.: *Synthese de derives oxazolino-methyl-lyxofuranosides*. Compte Rend. Acad. Sci. (Paris), 267, 980, 1968.
163. Łada E., Wieniawski W.: *Glikozydowe pochodne ważnych farmakologicznie amin i alkaloidów*. Acta Pol. Pharm. 26, 123–128, 1969.
164. Kołodyńska Z., Wieniawski W.: *Synteza pochodnych amidów kwasów ferulowego i izoferulowego*. Acta Pol. Pharm. 30, 353–359, 1973.
165. Wieniawski W., Gmernicka-Haftek C., Korbecki M., Walczak E.: *N-glikozydy heterocykliczne azotowych. 1. Otrzymywanie N-glikozydu 2-amino-5/3-pirydylo/-1,3,4-oksadiazolu i badanie jego działania antywirusowego*. Acta Pol. Pharm. 30, 255–260, 1973.
166. Szczęśniak M., Wieniawski W.: *Identyfikacja i oznaczanie małych ilości pirydylowych pochodnych N-glikozyliotiomocznika*. Acta Pol. Pharm. 31, 27–34, 1974.
167. Kołodyńska Z., Wieniawski W.: *Synthesis of amino derivatives of 9,10-ethanoanthracene and 7-oxabicyclo-2. 2. 1/-heptene*. Acta Pol. Pharm. 32, 133–137, 1975.
168. Borkowski B., Kołodyńska Z., Naciążek-Wieniawska A., Wieniawski W.: *Synthesis and pharmacological properties of a phthalide derivative containing methoxy groups*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 28, 243–251, 1976.
169. Nowakowska Z., Wieniawski W.: *Chromatografia cienkowarstwowa N-galaktozyliotiosemikarbazydów oraz N-galaktozyliaminooksadiazoli kwasu nikotynowego i kwasu izonikotynowego oraz odpowiadających im czteroacetylogalaktozydów*. Acta Pol. Pharm. 35, 189–193, 1978.
170. Wójtowicz M., Gmernicka-Haftek C., Nowakowska Z., Borkowski B.: *N-Glikozydy heterocykliczne azotowych. XI. Synteza 2,6-bis[3-N/N-beta-delta-/glikopiranozylo/tiokarboksamido/karbozoilo]pirydydy*. Acta Pol. Pharm. 38, 195–200, 1981.
171. Gmernicka-Haftek C., Wieniawski W.: *Studies on the structure of mono- and diepoxy derivatives of dioxatricyclohexadecane*. Acta Pol. Pharm. 34, 345–348, 1977.
172. Gumień D.: *Synteza 2-anilino-1,3,4-oksadiazoli z podstawnikami heterocyklicznymi*. Biul. IL 30, 179–186, 1983.
173. Wieniawski W.: *Prawidłowe dokumentacje procesu wytwarzania leków nowym elementem zasad dobrej produkcji i kontroli jakości leków (GMP)*. Farm. Pol. 40, 738–741, 1984.
174. Danielak R.: *Metody oznaczania lanatozydu C i zespołu lanatozydów ABC w formach leków*. Biul. IL 9, 234–243, 1962.
175. Kamiński B., Sobótka-Wierzbowicz J.: *Ocena wartości roślinnych surowców słuźowych*. Farm. Pol. 18, 255–257, 1962.
176. Kamiński B., Dytkowska O.: *Oznaczanie metali ciężkich w surowcach roślinnych*. Acta Pol. Pharm. 20, 237–242, 1963.

177. Dytkowska O.: Zawartość metali ciężkich w niektórych surowcach roślinnych. *Acta Pol. Pharm.* 21, 497–500, 1964.
178. Ludwicki H., Sobiczewska M.: Kompleksometryczne oznaczanie ołowiu w *Emplastrum Plumbi simplex* i *Unguentum Plumbi oxydaci*. *Farm. Pol.* 20, 744–746, 1964.
179. Sobiczewska M.: Oznaczanie alkaloidów w surowcach roślinnych kwasem P-toluenosulfonowym w środowisku niewodnym. *Acta Pol. Pharm.* 21, 485–488, 1964.
180. Dudzik Z.: Oznaczanie zawartości alkaloidów tropinowych w czopkach *Spasticol* i *Hemorol*. *Biul. IL* 12, 39–45, 1965.
181. Herman Z., Kłosowski S.: Chemiczna i biologiczna ocena taniny różnego pochodzenia. *Biul. IL* 13, 373–380, 1966.
182. Wierzbowicz J.: Identyfikacja chromatograficzna soków roślinnych stosowanych w lecznictwie. *Biul. IL* 14, 561–568, 1967.
183. Danielak R., Nowakowska Z., Rafałowska H.: Rozdział niektórych preparatów złożonych metodą chromatografii kolumnowej. Cz. 2. *Acta Pol. Pharm.* 25, 33–37, 1968.
184. Danielak R., Borkowski B.: Nowa metoda izolacji zespołu glikozydów z nasion roślin krzyżowych. *Diss. Pharm.* 21, 577–580, 1969.
185. Borkowski B.: Osiągnięcia krajowe w dziedzinie badań roślin leczniczych. *Herba Pol.* 16, 184–198, 1970.
186. Danielak R., Borkowski B.: Nowe tioglukozydy z nasion wieczornika damskiego (*Hesperis matronalis* L.). *Diss. Pharm.* 22, 143–148, 1970.
187. Ludwicki H., Sobiczewska M.: Zastosowanie glikoli polietylenowych jako podłoży maściowych. *Biul. IL* 17, 81–85, 1970.
188. Sobiczewska M., Borkowski B.: Bestimmung des Ajmalina in Arzneiformen. *Pharmazie* 25, 334–335, 1970.
189. Sobiczewska M., Borkowski B.: Oznaczanie morfiny w opium i *Tinctura Opii simplex* po rozdziale chromatograficznym. *Farm. Pol.* 26, 539–541, 1970.
190. Danielak R.: Zawartość walepotriatów w krajowym handlowym surowcu *Valeriana officinalis* L. i niektórych jego preparatach. *Farm. Pol.* 27, 849–852, 1971.
191. Kamiński B.: Zastosowanie chromatografii cienkowarstwowej w badaniach związków flawonoidowych i cyjanidynowych. *Biul. IL* 18, 367–388, 1971.
192. Sobiczewska M.: Mikrooznaczanie niektórych pochodnych morfiny metodą kolorymetryczną. *Acta Pol. Pharm.* 28, 31–34, 1971.
193. Sobótka-Wierzbowicz J.: Badanie pozostałości pestycydów w handlowym oleju anyżowym. *Acta Pol. Pharm.* 28, 181–184, 1971.
194. Borkowski B.: Osiągnięcia i perspektywy rozwoju w zakresie leku naturalnego. *Farm. Pol.* 28, 939–950, 1972.
195. Grzesiczak A.: Ocena szybkości uwalniania ciał czynnych z doustnych form leków o przedłużonym działaniu. *Farm. Pol.* 30, 539–545, 1974.
196. Ludwicki H., Mucharska A., Sobiczewska M.: Oznaczanie alkaloidów tropanowych w recepturowych postaciach leków. *Farm. Pol.* 30, 399–405, 1974.
197. Danielak R.: Oznaczanie zanieczyszczeń ołowiem farmakopealnych związków cynku. *Farm. Pol.* 33, 23–25, 1977.

198. Sobiczewska M., Mucharska A.: *Nowe metody oznaczania zawartości ciał czynnych w lekach pochodzenia roślinnego. III. Zastosowanie pomiarów densytometrycznych do oznaczania eskuliny w preparatach farmaceutycznych*. Biul. IL 27, 62–69, 1980.
199. Sobiczewska M., Sołtyk K.: *Metody oznaczania związków czynnych w preparatach farmaceutycznych z zastosowaniem chromatografii i densytometrii*. Acta Pol. Pharm. 40, 603–608, 1983.
200. Strzelecka H., Wojtasik E.: *Rozwój badań nad surowcami andronoidowymi. Cz. I. Badania chemiczne*. Herba Polonica XXXVI Nr 4, 1990.
201. Strzelecka H., Wojtasik E.: *Postęp w dziedzinie badań antranoidów. Cz. II. Porównanie metod oznaczania antranoidów Cx Frangulae*. Herba Polonica XXXVII Nr 2, 1991.
202. Karpińska G., Stańczak A., Mazurek A. P.: *Współczesne poglądy na temat struktury, właściwości i funkcji melanin*. Wiad. Chem. 45, 169, 1991.
203. Karpińska G., Mazurek A. P., Szeja W.: *Studies on Alkylation and Estrification of Monosaccharides: Theoretical studies on Estrification and Alkylation of 1,6 Anhydro- β -D-galactopyranose*. Pol. J. Chem., 2153, 1993.
204. Matysik C., Wojtasik E.: *Stepwise gradient HPLC analysis of Frangulae antraquinones*. J. Chromat. 7, 1994.
205. Stachurski L., Bednarek E., Dobrowolski J., Strzelecka H., Mazurek A. P.: *Tormen-tozide and Two of its Isomers Obtained from the Rhisomes of Potentilla erecta*. Planta Med. 61, 94, 1995.
206. Przybylski E.: *Niektóre izotopy przeciwnowotworowe stosowane w medycynie*. Biul. IL 14, 529, 1967.
207. Przybylski E., Kot W., Licińska I.: *The influence of the ionizing radiation of injection preparations containing ^{32}P on their sterility*. Doss. Pharm. 20, 437, 1968.
208. Licińska I. i in.: *Fate of ferric hydroxide macroaggregates in the lung of mice*. Nuclear Med. 12, 37, 1974.
209. Licińska I. i in.: *$^{113\text{m}}\text{In}$ – Macroaggregate Stabilized with PVP for lung scanning*. Nuclear Med. 12, 341, 1974.
210. Szymendera J., Mioduszevska O., Licińska I., Czarnomska A., Radwan M.: *Fate of ferric hydroxide macroaggregates in the lungs of mice*. J. Nucl. Med. Jan. 15(1), 17–21, 1974.
211. Rybakow Z., Licińska I., Łachnik E., Kulesza A., Sakowicz A.: *$^{131\text{m}}\text{In}$ -macroaggre-gate stabilized with PVP for lung scanning*. J. Nucl. Med. (Stuttg.) Jan. 15, 12(4), 341–345, 1974.
212. Szymendera J., Mioduszevska O., Licińska I., Czarnomska A., Łudzka B.: *Pathologic changes in the lungs of mice following injection of human albumin microspheres*. J. Nucl. Med. May 18(5), 478–482, 1977.
213. Jakubowski W., Graban W., Licińska I., Krasucki T., Łachnik E., Zulczyk W., Wi-za J., Smoliński S.: *Comparative investigations of renal scanning agents*. Eur. J. Nucl. Med. 3(1), 33–39, 1978.
214. Licińska I., Krasucki T.: *Opracowanie metod otrzymywania nowych preparatów znaczonych $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i ocena ich przydatności do scyntygrafii nerek*. Oprac. wewn. nr 0. 330/OF i DT, 78.

215. Łachnik E., Zulczyk W., Nowak K., Wiza J., Licińska I., Jakubowski W., Graban W.: *Comparison of ^{113m}In -phytate, ^{99m}Tc -phytate and ^{113m}In -colloid as liver scanning agents*. Int. J. Nucl. Med. Biol. 6(2), 113–117, 1979.
216. Zulczyk W., Łachnik E., Wiza J., Licińska I., Zaar C.: *Technologia produkcji zestawu do otrzymywania preparatu ^{99m}Tc -Sn-HEPIDA*. Oprac. wewn. nr 0-866. OP i DI. /IBI. 80.
217. Przyborowski M., Łachnik E., Wiza J. Licińska I.: *Preparation of HSA microspheres in a one-step thermal denaturation of protein aerosol carried in gas-medium*. Eur. J. Nucl. Med. 7(2), 71–72, 1982.
218. Licińska I., Orzechowski A., Wiza J.: *Ocena dystrybucji narządowej reduktora obecnego w zestawach do otrzymywania ^{99m}Tc -Sn-pyrafosforanu i ^{99m}Tc -Sn-fitynianu*. Oprac. wewn. IBJ OP i DI 1982.
219. Licińska I., Kępiński E., Zaar C., Łachnik E.: *Opracowanie metody otrzymywania koloidu Gok-72*. Oprac. wewn. OR i PI 0-181, 1983.
220. Licińska I., Zaar C., Łachnik E., Zulczyk W., Pszona B.: *Opracowanie metody wytwarzania i kontroli zestawu ^{99m}Tc -Sn-p-butyl-IDA (kwas parabutyloiminodwuocowy)*. Oprac. wewn. OR i FI - IEa, 028, 1984.
221. Licińska I., Nowak M., Orzechowski A.: *Opracowanie mikrosfer albuminowych w zmienionym środowisku denaturacji z wyeliminowaniem toluenu*. Oprac. wewn. 0-215/C. R. i F. I., 1985.
222. Licińska I., Łukasiewicz A., Radwan M., Woźniak I.: *^{99m}Tc -Ureidofosfonowa pochodna EDDA – potencjalny radiofarmaceutyk do diagnostyki zawału mięśnia sercowego*. Biul. IL, rok 38, nr 3 XII/1994.
223. Fiedor P., Rowiński W., Licińska I., Mazurek A. P., Hardy M. A.: *The survival identification of pancreatic islets of Langerhans. In vitro and in vivo effects of two dithizone preparations on staining of rat and human islets of Langerhans-preliminary study (Part I)*. Acta Pol. Pharm. Sep-Oct. 52(5), 431–436, 1995.
224. Fiedor P., Sung R. S., Goodman E. R., Oluwole S. F., Licińska I., Mazurek A. P., Rowiński W., Hardy M. A.: *Efficacy and safety of dithizone in staining of islet cell transplants*. Transplant Proc. Dec. 27(6), 2984, 1995.
225. Fiedor P., Wałaszewski J., Oluwole S. F., Licińska I., Mazurek A. P., Hardy M. A., Rowiński W.: *A novel approach to in vivo visualization of human pancreatic islets*. Transplant Proc. Dec. 28(6), 3514, 1996.
226. Fiedor P., Szymańska K., Tomaszewska A., Socha K., Oluwole S. F., Licińska I., Mazurek A. P., Rowiński W., Hardy M. A.: *Detection and morphologic evaluation of allotransplanted rat pancreatic islet cells*. Transplant Proc. Jun. 29(4), 2086, 1997.
227. Fiedor P., Garnuszek P., Maroszyńska I., Laskowska I., Licińska I., Mazurek A. P., Oluwole S. F., Rowiński W., Hardy M. A.: *Identification and morphology of rat islet allografts with dithizone after induction of donor-specific transplant tolerance by intrathymic administration of soluble antigen alloantigens*. Transplant proc. Mar. 30(2), 533, 1998.
228. Fiedor P. S., Jin M. X., Zikria B. A., Garnuszek P., Licińska I., Mazurek A. P., Maroszyńska I., Piaseczna-Piotrowska A., Szymańska K., Rowiński W. A., Hardy M. A., Oluwole S. F.: *Monitoring of rat islet allografts with dithizone after induction*

- of donor specific transplant tolerance by intrathymic administration of soluble alloantigens.* Ann Transplant. 3(4), 21–30, 1998.
229. Garnuszek P., Licińska I., Fiedor P., Mazurek A. P.: *The synthesis, radioiodination and preliminary biological study of the new carboxylic derivatives of dithizone.* Appl. Radiat. Isot. Dec. 49(12), 1563–1571, 1998.
230. Garnuszek P., Licińska I., Mazurek A. P.: *Evaluation of radioiodinated histamine as isotope carrier in vivo.* Nucl. med. Com. 21, 459–468, 2000.
231. Kryst L., Zalewski W.: *Arszenikowe preparaty do dewitalizacji miazgi zębów.* Czas. Stom. 11, 369, 1958.
232. Szymańska A., Zalewski W.: *Sprecyzowanie niektórych prób przy badaniu czystości waty.* Biul. IL 7, 191, 1960.
233. Szymańska A., Kirkor D., Zalewski W.: *Kryteria oceny cech wytrzymałościowych polskiego katgut.* Acta Pol. Pharm. 19, 409, 1962.
234. Kirkor D.: *Ocena i kontrola tworzyw sztucznych stosowanych w farmacji.* Biul. IL 13, 201, 1966.
235. Szymańska A., Zalewski W.: *Ogólne zasady badania tworzyw sztucznych przeznaczonych do stosowania w medycynie i farmacji na podstawie dotychczasowych doświadczeń Zakładu Materiałów Medycznych IL.* Biul. IL 16, 749, 1969.
236. Szymańska A., Zalewski W.: *Kryteria oceny tworzyw sztucznych stosowanych w medycynie i farmacji.* Probl. Techn. Med. 1, 67, 1970.
237. Brzezicka-Bąk M.: *Kontrola działania cytotoksycznego tworzyw sztucznych stosowanych w farmacji. I. Próba oceny polichlorku winylu i jego składników przy wykorzystaniu testu fitobiologicznego.* Farm. Pol. 27, 865, 1971.
238. Zalewski W.: *Błonotwórcze opatrunki z tworzyw sztucznych.* Probl. Techn. Med. 2, 245, 1971.
239. Zalewski W., Brzezicka-Bąk M.: *Porównawcze badania wpływu wyciągów i przyrządów do przetaczania krwi i płynów krwiozastępczych na podstawie hemolizy krwi.* Biul. IL 19, 367, 1972.
240. Zalewski W., Zabojszcz W.: *Badania opatrunków metalizowanych.* Biul. IL 21, 553, 1974.
241. Zalewski W., Brzezicka-Bąk M., Zabojszcz W.: *Badania wzajemnego wpływu podłoży lipofilnych i twardego polichlorku winylu.* Biul. IL 23, 57, 1976.
242. Zabojszcz W.: *Badania właściwości kauczuku silikonowego i ocena jego przydatności do kontaktu z krwią.* Polimery w medycynie 8, 157, 1978.
243. Zabojszcz W., Zalewski W., Kozłowska J.: *Comparison of three methods of toxicity evaluation of medical plastres.* Pol. J. Pharmacol. Pharm. 32, 99, 1980.
244. Zalewski W., Zabojszcz W., Brzezicka-Bąk M., Kozłowski K.: *Poszukiwanie modelu biologicznego oceny skutków sterylizacji tlenkiem etylenu materiałów medycznych z polichlorku winylu.* Probl. Techn. Med. 11, 195, 1980.
245. Mazurek A. P., Achmatowicz T.: *Materiały opakowaniowe – przepisy, wymagania prawne i praktyka.* Biul. IL 39, 86, 1995.
246. Achmatowicz T., Szwojnicka D.: *Zastosowanie polimerów w produkcji sprzętu medycznego.* Materiały seminarium „Polimery 2000“, Płock 1995.

247. Ochab S., Borowiecka B.: *Kolorymetryczne oznaczanie wiomycyny*. Chem. Anal. 8, 99–102, 1963.
248. Ochab S.: *Kolorymetryczne oznaczanie nystatyny w preparatach farmaceutycznych*. Diss. Pharm. 17, 323–327, 1965.
249. Ochab S., Borowiecka B.: *Identification of some macrolide antibiotics by thinlayer chromatography*. Diss. Pharm. 20, 449–451, 1968.
250. Ochab S., Borowiecka B.: *Thin-layer chromatography of the tetracycline group of antibiotics*. Diss. Pharm. 21, 359–365, 1969.
251. Ochab S.: *Zastosowanie elektroforezy w badaniu antybiotyków glikozydowych*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 25, 105, 1973.
252. Borowiecka B.: *Thin-layer chromatography of streptomycin antibiotics*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 25, 99, 1973.
253. Borowiecka B., Chojnowski W.: *Spektrofotometryczne i chromatograficzne badania amikacyny i butyrozyny*. Acta Pol. Pharm. 35, 471–475, 1978.
254. Gajcy H.: *Chromatograficzne oznaczanie kwasu foliowego w preparatach doświadczonych metodą mikrobiologiczną przy użyciu szczepu Streptococcus faecalis*. Acta Physiol. Pol. 13, 447, 1962.
255. Bogucka J.: *Zastosowanie elektroforezy do oznaczania witaminy B₁₂ w preparatach wątrobowych*. Biul. IL 13, 221, 1966.
256. Wardyńska H.: *Zastosowanie chromatografii do oznaczania witaminy D w preparatach farmaceutycznych*. Acta Pol. Pharm. 26, 63, 1969.
257. Bogucka J., Iwanowska J., Kąkol H.: *Oznaczanie witaminy B₁₂ w ekstraktach wątrobowych*. Przem. Chem. 9, 10, 1953.
258. Blitek D., Jeske J.: *Ocena wartości oleju z karmazyna w porównaniu z tranem z wątlusza*. Acta Pol. Pharm. 28, 547, 1971.
259. Wardyńska H., Modrzejewski F.: *Uwalnianie, przenikanie i wchłanianie witamin A i D z różnych podłoży maściowych*. Acta Pol. Pharm. 36, 561, 1979.
260. Wardyńska H.: *Przyswajalność witaminy A i D z różnych podłoży maściowych*. Diss. Pharm. 20, 119, 1968.
261. Dudkiewicz-Wilczyńska J., Tautt J.: *Ocena jakości preparatów insulinowych*. Farmacja Polska 54, 402, 1998.
262. Dudkiewicz-Wilczyńska J., Snyderski A., Tautt J.: *The HPLC determination of calcitonin in pharmaceutical preparations*. Acta Pol. Pharm. – Drug Res. 55, 345, 1998.
263. Jaworska M., Szulińska G., Wilk M., Tautt J.: *Capillary electrophoretic separation of N-acetylcysteine and its impurities as a method for quality control of pharmaceuticals*. J. Chromatogr. A. 853, 479, 1999.
264. Iwanowska J., Pączek K.: *Wpływ podstawowych nienasyconych kwasów tłuszczowych na witaminę A*. Acta Physiol. Pol. 18, 963, 1967.
265. Iwanowska J., Deptuła S., Blitek D., Smyk W., Wardyńska H., Gałęcka H.: *Mechanizm powstawania awitaminozy E*. Acta Physiol. Pol. 9, 257, 1958.
266. Wilk. M., Szulińska G., Jaworska M., Sawicka T., Tautt J.: *Ocena aktywności preparatów pankreatynowych*. Farmacja Polska 51, 277, 1995.

267. Woźniak W.: *Mikrobiologiczne oznaczanie aminokwasów w hydrolizatach krwi ludzkiej*. Post. Hig. 16, 149, 1962.
268. Myszkowska K.: *Comparison and evaluation of some human albumin preparations*. Diss. Pharm. 20, 373, 1968.
269. Myszkowska K.: *Comparison et evaluation de certains hydrolysates albumineux injectables*. Moter. Med. Pol. 1, 9, 1969.
270. Chojnowski W.: *Kinetyczne i biologiczne aspekty wiązania się antybiotyków z białkami krwi*. Acta Pol. Pharm. 30, 347–351, 1973 (streszczenie pracy habilitacyjnej).
271. Chojnowski W., Gralewicz J.: *Ilościowe i jakościowe aspekty interakcji antybiotyków z białkami*. Acta Pol. Pharm. 33, 235–238, 1976.
272. Chojnowski W., Gralewicz J.: *Some aspects of the binding of antibiotics to serum proteins*. Post. Hig. Med. Dośw. 28, 639–647, 1974.
273. Jastalska D., Gralewicz J., Łupicki W., Chojnowski W.: *Działanie wybranych antybiotyków na Gram-ujemne pałeczki izolowane z górnych dróg oddechowych chorych z chorobami układu oddechowego*. Pol. Tyg. Lek. 37, 1041–1048, 1982.
274. Jastalska D., Łupicki W., Zapaśnik M., Pajchel G., Chojnowski W.: *Synergiczne działanie nowych antybiotyków β -laktamowych, kwasu klawulanowego i dibekacyny na drobnoustroje chorobotwórcze*. Pol. Tyg. Lek. 39, 1415–1418, 1984.
275. Łukaszkiewicz Z., Pajchel G.: *Izolacja i właściwości plazmidów znoszących oporność na tetracyklinę z komórek Staphylococcus aureus*. mat. Zjazdu PTMikrob. 1992.
276. Łukaszkiewicz Z.: *Genetyczne i biochemiczne mechanizmy oporności bakterii na antybiotyki*. Mat. XVI Zjazdu PTFarm, 3, Warszawa 1995.
277. Chojecka H.: *Biologiczne oznaczanie fenylpropionianu testosteronu w preparatach leczniczych*. Biul. IL 17, 205, 1970.
278. Chojecka H., Robel A.: *Biologiczne oznaczanie hormonu tyreotropowego*. Acta Pol. Pharm. 28, 75, 1971.
279. Sawicka T., Wilk M., Grochulski A., Chruściel T. L.: *Zmiany aktywności niektórych enzymów proteolitycznych i amylazy w trzustce szczurów z cukrzycą streptozotocynową*. Endokrynol. Pol. 35, 275, 1984.
280. Myszkowska K., Lutosławska G.: *Heterogenność niektórych preparatów insuliny*. Farm. Pol. 32, 943, 1976.
281. Grochulski A., Myszkowska K., Sawicka T.: *Badanie enzymów proteolitycznych w preparatach trzustkowych*. Biul. IL 24, 103, 1977.
282. Sawicka T., Lutosławska G.: *Chromatografia cienkowarstwowa niektórych rozpuszczalnych w wodzie pochodnych hormonów sterydowych stosowanych w lecznictwie*. Farm. Pol. 33, 361, 1977.
283. Chruściel T. L., Robel A., Suska T., Chruściel P., Dudkiewicz J.: *Zmiany wrażliwości zwierząt doświadczalnych na ludzką gonadotropinęłożyskową w zależności od pory roku*. Biul. IL 31, 296, 1984.
284. Grochulski A., Chruściel T. L., Sawicka T., Wilk M., Suchocki P.: *The enlafolin – hydrolytic activity of cerebrol and cardiac muscle tissue in wistar rats with streptozocin diabetes*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 36, 7, 1984.

285. Sawicka T., Prosińska J., Drozd J.: *Wpływ wybranych kwasów porostowych na odpowiadź komórkową i humoralną układu immunologicznego myszy*. Biul. IL 41, 17, 1997.
286. Szmał Z., Venulet J.: *Działanie przeciwanafilaktyczne pirogeny z E. coli*. Med. Dośw. Mikrobiol. 11, 361–363, 1959.
287. Venulet J., Desperak-Naciążek A.: *The effect of succine acid dehydrogenase in liver mitochondria*. J. Pharm. Pharmacol. 12, 656–658, 1960.
288. Venulet J., Jakimowska K., Janowiec M., Urbańska A.: *The accumulation of isoniazid in tissues and the course of experimental tuberculosis*. Brit. J. Pharmacol. Chemother. 15, 4–9, 1960.
289. Venulet J.: *Influence de l'état pathologique sur les propriétés pharmacologiques de quelques médicaments*. Ann. Pharm. Franc. 23, 749–754, 1965.
290. Szafranowa H., Krysicka-Doczkał M.: *Pharmacological properties of thioridazine in rats and mice with experimental liver damage*. Dissert. Pharm. Pharmacol. 21, 509–514, 1969.
291. Danysz A., Wutkiewicz M., Kotar T.: *Wpływ aktywatorów transportu membranowego na działanie przeciwnowotworowe Zitostopu II*. Pro Memoria 6, 7–13, 1974.
292. Czyżewska-Szafran H., Nowak K., Wutkiewicz M.: *The effect of a low protein diet on some pharmacokinetic parameters of hexobarbital in the rat*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 29, 1–6, 1977.
293. Leszczyńska A., Danysz A.: *Effect of some peptides on distribution of rifamycin SV in rabbits*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 31, 9–17, 1979.
294. Czyżewska-Szafran H., Wutkiewicz M.: *The activity of glutamate decarboxylase and the turnover of γ -aminobutyric acid in spontaneously hypertensive rats*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 38, 135–141, 1986.
295. Czyżewska-Szafran H., Jastrzębski Z., Remiszewska M., Wutkiewicz M.: *Effect of clonidine on blood pressure and GABAergic mechanisms in spontaneously hypertensive rats*. Eur. J. Pharmacol. 198, 115–120, 1991.
296. Remiszewska M., Jastrzębski Z., Czyżewska-Szafran H., Wutkiewicz M., Czarnecki A.: *Increased activity of the GABAergic system in selected brain areas after chronic propranolol treatment in SHR*. Biochem. Pharmacol. 44, 465–470, 1992.
297. Jastrzębski Z., Czyżewska-Szafran H., Remiszewska M., Cote-Rozanes C.: *Intracellular accumulation of cytosine arabinoside in murine normal and neoplastic lymphocytes following their response to sodium 2-mercaptoethane sulphonate*. Leukemia Res. 17, 815–820, 1993.
298. Jastrzębski Z., Czyżewska-Szafran H., Fijałek Z., Suchocki P., Fitak B. A.: *Toxicity studies of a new selenium compound, selol, in rats*. Drug Exptl. Clin. Res. XXI(6), 217–220, 1995.
299. Remiszewska M., Jastrzębski Z., Czyżewska-Szafran H., Skierski J.: *Activation of GABA-A receptor by hypotensive drugs*. Res. Com. in Mol. Path. and Pharmacol. 87, 5, 1995.
300. Kuźniar J., Splawińska B., Malinga K., Mazurek A. P., Splawiński J.: *Pharmacodynamics of ticlopidine: relation between dose and time of administration to platelet inhibition*. Int. J. Clin. Pharmac. Ther. 34, 357, 1996.

301. Spławińska B., Kuźniar J., Malinga K., Mazurek A. P., Spławiński J.: *The efficacy and potency of antiplatelet activity of ticlopidine is increased by aspirin*. Int. J. Clin. Pharmac. Ther. 34, 352, 1996.
302. Jastrzębski Z., Czyżewska-Szafran H., Remiszewska M., Fijałek Z., Fitak B. A., Suchocki P.: *Pharmacokinetics of selol, a new agent containing selenium, in rats*. Drugs Exptl. Clin. Res. 23, 7, 1997.
303. Spławiński J., Remiszewska M., Pawluczuk D., Jastrzębski Z., Mazurek A. P.: *Bisfosfoniany – przełom w leczeniu osteoporozy*. Terapia 10, 24, 1997.
304. Venulet J.: *Nowe spojrzenie na pirogeny bakteryjne*. Farm. Pol. 12, 144–146, 1956.
305. Gawęcka J., Wójcik R.: *Ocena metod oznaczania heparyny w farmakopei brytyjskiej i amerykańskiej*. Acta Physiol. Pol. 9, 677–685, 1958.
306. Danysz A.: *Postirradiation modification of drug action due to changes in distribution*. Artificial Satellites 11, 85–91, 1976.
307. Danysz A.: *Mechanism and clinical consequences of drug interaction during the permeation through cell membrane*. Zentralblatt Pharm. Pharmacother. Labor. Diagn. 116, 413–430, 1977.
308. Czyżewska-Szafran H., Jastrzębski Z., Goźlińska B.: *Zastosowanie lizatu amebocytów *Limulus polyphemus* (LAL) do oznaczania substancji gorączkotwórczych w preparatach do wstrzyknięć*. Farm. Pol. 46, 231–237, 1990.
309. Wutkiewicz M., Jastrzębski Z., Górnicka J.: *Aktywność biologiczna heparyny niefrakcjonowanej (NFHp) i niskocząsteczkowej (NczHp)*. Farm. Pol. 50, 231–238, 1994.
310. Venulet J.: *Współczesne problemy farmakoterapii*. PZWL 8, s. 180, Warszawa 1956.
311. Venulet J.: *Choroby, ludzie, leki*. Wiedza Powszechna 16, s. 293, Warszawa 1960.
312. Danysz A.: *Farmakologia repetitorium dla studentów medycyny i farmacji*. PZWL, Warszawa 1978.
313. Danysz A., Raouf-Hamid M., Wierzbza K.: *Side effects of drugs*. Recepta Medica ed. M. N. G. Dukes Ann 4, Amsterdam 1980.
314. Spławiński J.: *Receptariusz szpitalny*. Unimed, Warszawa 1998.
315. Woźniak W., Werakso B.: *Czystość mikrobiologiczna niektórych leczniczych surowców roślinnych*. Acta Pol. Pharm. 26, 187–193, 1969.
316. Woźniak W.: *Stan higieniczny leków doustnych i zewnętrznych i jego konsekwencje dla lecznictwa oraz produkcji i kontroli leków*. Farm. Pol. 26, 523–537, 1970.
317. Woźniak W.: *Z badań nad czystością mikrobiologiczną wody recepturowej*. Farm. Pol. 27, 337–340, 1971.
318. Woźniak W.: *Z problemów zakażeń bakteryjnych leków*. Post. Mikrob. 10, 405–414, 1971.
319. Woźniak W.: *Kontrola mikrobiologiczna leków nieparenteralnych – nowy problem w technologii i analizie*. Farm. Pol. 28, 818–819, 1972.
320. Woźniak W., Werakso B., Zembrzuska E.: *Badania zanieczyszczeń mikrobiologicznych polskich leków doustnych. I. Organopreparaty*. Acta Pol. Pharm. 29, 519, 1972.
321. Woźniak W., Werakso B., Zembrzuska E.: *Badania zanieczyszczeń mikrobiologicznych polskich leków doustnych. II. Leki pediatryczne*. Acta Pol. Pharm. 30, 339–344, 1973.
322. Zembrzuska E.: *Nowoczesne urządzenia do pracy aseptycznej*. Farm. Pol. 30, 325–334, 1974.

323. Woźniak-Parnowska W., Zembruska E.: *Z badań nad działaniem antybakteryjnym związków konserwujących leki oczne*. Farm. Pol. 30, 749–755, 1974.
324. Zembruska E.: *Mikrobiologiczne kryteria oceny działania i wybór skutecznych związków konserwujących krople oczne*. (Praca doktorska) Warszawa 1976.
325. Woźniak-Parnowska W., Najer A.: *Studies on the sterilization of pharmaceutical base materials with ionizing radiation and ethylene oxide*. Acta Microb. Pol. 27, 161–168, 1978.
326. Zembruska E.: *Badania skuteczności działania przeciwbakteryjnego związków konserwujących krople oczne*. III. Ocena działania bakteriobójczego wybranych mieszanin w środowisku leku. Farm. Pol. 34, 301–305, 1978.
327. Woźniak-Parnowska W., Zembruska E., Milewska E.: *Badanie działania przeciwbakteryjnego związków konserwujących w różnych postaciach leków ocznych*. Farm. Pol. 35, 269–273, 1979.
328. Najer A.: *Próba określenia charakteru oporności na streptomycynę i sole rtęci szczepu P. aeruginosa pierwotnie wrażliwego na inne antybiotyki*. Med. Dośw. Mikrobiol. 32, 39–42, 1980.
329. Woźniak-Parnowska W., Najer A., Sobiczewska M.: *Mikrobiologiczna ocena sterylizacji tlenkiem etylenu wybranych surowców farmaceutycznych*. Acta Pol. Pharm. 37, 113–119, 1980.
330. Woźniak-Parnowska W.: *Czystość mikrobiologiczna leków – problem dla medycyny i farmacji*. W: *Leki – wybrane zagadnienia*. s. 115–133, Ossolineum, Wrocław 1981.
331. Woźniak-Parnowska W.: *Quelques notes sur l'évaluation de l'efficacité des désinfectants en Pologne*. J. Pharm. Belg. 36, 395–396, 1981.
332. Obojska K., Najer A., Parnowska W.: *Ocena wrażliwości pałeczek Pseudomonas aeruginosa na wybrane środki dezynfekcyjne*. Med. Dośw. Mikrob. 37, 138–146, 1985.
333. Parnowska W.: *Konserwacja leków*. PZWL, Warszawa 1975.
334. Kawiak J., Skierski J. S.: *Cytometria przepływowa w badaniach komórek i niektóre jej zastosowania lekarskie*. Postępy Biologii Komórki 19, 239, 1992.
335. Pomazańska T., Kłaczko G., Kublin E.: *Oznaczanie pentoksyfiliny w preparatach farmaceutycznych metodą chromatografii gazowej*. Biul. IL 38, 11–16, 1994.
336. Sikora E., Bielak-Zmijewska A., Piwocka K., Skierski J., Radziszewska E.: *Inhibition of proliferation and apoptosis of human and rat T lymphocytes by curcumin, a curry pigment*. Biochemical Pharmacology 54(8), 899–907, 1997.
337. Jaruga E., Bielak-Zmijewska A., Sikora E., Skierski J., Radziszewska E., Piwocka K., Bartosz G.: *Glutathione-independent mechanism of apoptosis inhibition by curcumin in rat thymocytes*. Biochemical Pharmacology 56(8), 961–965, 1998.
338. Motyl T., Grzelkowska K., Zimowska W., Skierski J., Wareski P., Ploszaj T., Trzeciak L.: *Expression of bcl-2 and bax in TGF-beta 1-induced apoptosis of L1210 leukemic cells*. European Journal of Cell Biology 75(4), 367–374, 1998.
339. Gradzka I., Skierski J., Szumiel I.: *DNA repair, cell cycle progression and cell death following camptothecin treatment in two murine lymphoma L5178Y sublines*. Cell Biochemistry and Function 16(4), 239–252, 1998.

340. Piwocka K., Zablocki K., Więckowski M. R., Skierski J., Feiga I., Szopa J., Drela N., Wojtczak L., Sikora E.: *A novel apoptosis-like pathway, independent of mitochondria and caspases, induced by curcumin in human lymphoblastoid T (Jurkat) cells*. Experimental Cell Research 249(2), 299–307, 1999.
341. Skierski J. S., Koronkiewicz M., Grieb P.: *Effect of FMdC on the cell cycle of some leukemia cell lines*. Cytometry 37(4), 302–307, 1999.
342. Pączek K., Koziorowska J.: *Interakcja witamin A i D we frakcjach lizozomowych tkanki wątrobowej szczurów*. Acta Pol. Pharm. 37, 361, 1980.
343. Koziorowska J.: *Możliwość oceny właściwości rakotwórczych na podstawie testów na mikroorganizmach*. Post. Hig. Med. Dośw. 35, 429, 1981.
344. Pieńkowska K., Anuszevska E., Tautt J., Koziorowska J.: *Effect of excess methianine on methotrexate cellkilling action in vitro*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 33, 209, 1981.
345. Tautt J.: *Badania auktrofii metioninowej komórek nowotworowych (praca habilitacyjna)*. Acta Pol. Pharm. 39, 281, 1982.
346. Blitek D., Pieńkowska K., Gajcy H., Koziorowska J.: *Mutagenicity of oxytetracycline*. Mut. Research 117, 193, 1983.
347. Chłopkiewicz B., Koziorowska J.: *Transforming activities of methotrexate, hydroxyurea and 5-fluorouracil in different cell systems*. Neoplasme 30, 295, 1983.
348. Koziorowska J.: *Znaczenie poznawcze i praktyczne synchronizacji komórek w fazach cyklu mitotycznego*. Post. Biol. Kom. 10, 385, 1983.
349. Anuszevska E., Koziorowska J.: *DNA repair and sensitivity of mouse embryo fibroblasts to methyl methanesulphonate and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine*. Acta Biochem. Pol. 32, 295, 1985.
350. Ejchart A., Chłopkiewicz B., Czarnomska A., Koziorowska J.: *Effects of riboflavin on benzo (a) pyrene, 2-acetylaminofluorene and methylmethane-sulfonate mutagenicity in vitro*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 42, 159, 1990.
351. Koziorowska J., Chłopkiewicz B., Anuszevska E.: *Mutagenicity and cytotoxicity of 2-chloropyridine and 2-chloropyridine N-oxide*. w: *New Horizons in Biological Dosimetry*. red. B. L. Gledhill, F. Hauro, Wiley-Liss, New York 1991, p. 569.
352. Koziorowska J., Chłopkiewicz B., Anuszevska E.: *Evaluation of mutagenic and genotoxic properties of TPP*. Acta Pol. Pharm. – Drug Res. 50, 1993.
353. Marczevska J., Chłopkiewicz B., Ejchart A., Koziorowska J.: *Evaluation of the SOS chromotest for detection of genotoxic drugs*. Acta Microbiol. Pol. 42, 205, 1993.
354. Anuszevska E., Koziorowska J., Wójtowicz M.: *The protective role of pyridine N-oxide in cytotoxicity and genotoxicity of hydrogen peroxide and adriamycin*. Acta Pol. Pharm. – Drug Res. 51, 223, 1994.
355. Anuszevska E.: *Effect of H₂O₂ on adriamycin-induced cytotoxicity in vitro*. Arch. Immunol. Ther. Exp. 42, 281, 1994.
356. Anuszevska E., Gruber B.: *DNA damage and repair in normal and neoplastic cells treated with adriamycin*. Acta Biochim. Pol. 41, 385, 1994.
357. Anuszevska E., Gruber B.: *Superoxide dismutase and catalase activities in normal and neoplastic cells chronic treated with ADR*. J. Exptl. Clin. Cancer Res. 14, 26, 1995.

358. Chłopkiewicz B., Ejchart A., Marczevska J.: Studies on the mechanism of hydralazine mutagenicity and geneotoxicity. *Acta Pol. Pharm. – Drug Res.* 52, 11, 1995.
359. Anuszevska E., Koziorowska J.: *Adaptive response towards adriamycin in vitro: Circumvention with verapamil.* *Mutation Res.* 431, 25–30, 1999.

Charakterization of scientific possession of Drug Institute (1951-2001)

SUMMARY

In 2001, the Drug Institute celebrated its 50th jubilee. This anniversary provides a good opportunity to describe the history of the Institute, and to analyse and sum up the developments in the field of drug research and testing in Poland. The state-managed Drug Institute, established in the early 1950s, was the first independent institution set up especially with view to drug-related research and drug testing. The beginnings of the Institute fell on hard times, during the reconstructing of the country after the destruction of World War II. The Institute founder was Prof. Piotr Kubikowski, a pharmacologist and lecturer, deputy rector of the Medical Academy in Warsaw. During his 18 years the Institute's of tenure as first director, foundations were laid for the Institute's organisational structure and research activity. The subsequent directors of the Institute continued the work of Prof. Kubikowski. The professional knowledge and individual personality of each of them influenced the directions of development of the Institute and its staff.

The first important task was to develop analytical methods for assessing drug quality, which was also connected with drug registration. This work involved both chemical and biological research. Rising drug quality standards and an expanding range of drugs necessitated the development of modern research methods complying with those applied abroad. In the field of chemistry, instrumental analysis methods were developed, while in the field of biology, tests were devised not only to assess the quality, but also the safety of drug application. Care was taken to assure both drug effectiveness and safety.

Later the Institute's divisions expanded their scope of activity to basic chemical and biological research. The Institute was gradually equipped with modern apparatus, often very rare, enabling its employees to conduct both research and assay work meeting world standards. Since 1971, the Drug Institute has been authorised to confer Doctor of Pharmacy degrees. The Drug Institute's activities also embrace education. It organises specialised courses and lectures in collaboration with the Postgraduate Medical Training Centre.

During the fifty years, the Drug Institute has organised many scientific conferences devoted to contemporary health problems. The Institute co-operated closely with the medical world, including health service environments and scientific societies. The Institute's employees constitute the core of the group of authors preparing monographic articles for the Polish Pharmacopoeia.

While working at the Institute, employees have had the opportunity to upgrade their professional qualifications and obtain scientific degrees. Many of its employees hold the degree of Doctor and Doctor Habilitatus, and there are also many Professors. The subject-matter of their scientific papers, and dissertations have stemmed from their work at the Institute. Results of their research have significance both in the field of theoretical and applied science in the field of drug research.

(adapted from a translation by the author)