



KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII FARMACEUTYCZNEJ

JUDYTA CIELECKA-PIONTEK

AUTOREFERAT

SPIS TREŚCI

1. POSIADANE DYPLOMY, WYKSZTAŁCENIE	3
2. INFORMACJE O DOTYCZĄCYM ZATRUDNIENIU	3
3. PREZENTACJA OSIĄGNIĘĆ STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI (WYNIKAJĄCE Z ART. 16, UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ.U. NR 65, POZ. 595, Z PÓŹN. ZM.)	4
3.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	4
3.2. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI	4
3.3. OMÓWNIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW	6
4. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE	22
4.1. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA	22
4.2. OMÓWNIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH	23
4.2.1. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA PRZED UZYSKANIEM STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA	23
4.2.2. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA PO UZYSKANIU STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA	24
5. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH	29
6. STAŻE I SZKOLENIA W KRAJOWYCH I ZAGRANICZNYCH OŚRODKACH NAUKOWO-BADAWCZYCH	30
7. OPIEKA NA STUDENTAMI	31
8. UDZIAŁ W KOMITETACH ORGANIZACYJNYCH KONFERENCJI	31
9. CZŁONKOWSTWO W MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH ORGANIZACJACH LUB TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH	32
10. UDZIAŁ W ZESPOŁACH EKSPERTSKICH I KONKURSOWYCH	32
11. RECENZJE PRAC NAUKOWYCH	32
12. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA ZA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWĄ I DYDAKTYCZNĄ	33

1. POSIADANE DYPLOMY, WYKSZTAŁCENIE

- 1998 r. dyplom magistra chemii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Wydział Chemii, specjalność Chemia
Praca magisterska: „*Charakterystyka centrów aktywnych na powierzchni siarczonych katalizatorów Ru/MgF₂*”
Promotor: prof. dr hab. M. Wojciechowska
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej
- 2002 r. dyplom magistra farmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Farmaceutyczny, specjalność Farmacja Apteczna
Praca magisterska: „*Ocena stanu wiedzy o nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym*”
Promotor: prof. dr hab. J. Knapowski
Katedra i Zakład Patofizjologii
- 2003 r. Prawo wykonania zawodu farmaceuty – Okręgowa Izba Aptekarska w Poznaniu
- 2008 r. dyplom doktora nauk farmaceutycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Farmaceutyczny, specjalność Chemia Leków
Praca doktorska: „*Badanie trwałości ertapenemu w preparacie Invanz*”
Promotor prof. dr hab. M. Zając
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
- 2010 r. Studia podyplomowe „*Menadżer projektów badawczych*” organizowane przez Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Wydział Fizyki i Centrum Integracji Europejskiej

2. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU

- 2002 – 2003 r. Asystent do zadań określonych w KiZ Chemii Farmaceutycznej UMP
- 2002 – 2003 r. Staż zawodowy w aptece ogólnodostępnej
- 2003 – 2008 r. Asystent z tytułem magistra w KiZ Chemii Farmaceutycznej UMP
- 2008 – 2008 r. Asystent z tytułem doktora w KiZ Chemii Farmaceutycznej UMP
- 2008 – nadal Adiunkt w KiZ Chemii Farmaceutycznej UMP

3. PREZENTACJA OSIĄGNIĘĆ STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI (WYNIKAJĄCE Z ART. 16, UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ.U. NR 65, POZ. 595, Z PÓŹN. ZM.)

3.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

„Badania tożsamości i trwałości najnowszych analogów penemu z grupy antybiotyków β -laktamowych w oparciu o opracowane metody spektroskopowe i techniki separacyjne”

Podstawę ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego stanowi cykl 16 publikacji (2 publikacje pogładowe i 14 oryginalnych), opublikowanych w latach 2010–2014 o łącznym współczynniku oddziaływania równym 25,676 (pkt. MNiSzW = 367). Przedstawiono w nich wyniki badań dotyczących opracowania metod spektroskopowe i technik separacyjnych odpowiednich do badań tożsamości i oznaczania najnowszych pochodnych penemu z grupy antybiotyków β -laktamowych oraz trwałości analizowanych analogów.

3.2. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

1. **J. Cielecka-Piontek**[✉], K. Michalska, P. Zalewski, S. Zasada
Comparative review of analytical techniques for determination of carbapenems
Curr. Anal. Chem. 8(1) 91–115, 2012
IF = 1,558, punktacja KBN/MNiSW = 25 (P-1)
2. **J. Cielecka-Piontek**[✉], K. Michalska, P. Zalewski, A. Jelińska
Recent advances in stability studies of carbapenems
Curr. Pharm. Anal. 7(4), 213–227, 2011
IF = 1,115, punktacja KBN/MNiSW = 20 (P-2)
3. **J. Cielecka-Piontek**[✉], K. Lewandowska, B. Barszcz, M. Paczkowska
The use of UV, FT-IR and Raman spectra for the identification of the newest penem analogs: Solutions based on mathematic procedure and the density functional theory
Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 103, 435–441, 2013
IF = 2,129, punktacja KBN/MNiSW = 25 (P-3)
4. **J. Cielecka-Piontek**[✉], A. Jelińska
The UV-derivative spectrophotometry for the determination of doripenem in the presence of its degradation products
Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 77(2), 554–557, 2010
IF = 1,770, punktacja KBN/MNiSW = 27 (P-4)

5. **J. Cielecka-Piontek** , A. Krause, P. Zalewski, A. Lunzer, A. Jelińska
Development and validation of a stability-indicating LC-UV method for the determination of doripenem and biapenem in pharmaceutical dosage forms
Acta Chromatogr. 24(2) 207–219, 2012
IF = 0,644, punktacja KBN/MNiSW = 20 (P-5)
6. **J. Cielecka-Piontek** , A. Jelińska
Catalytic effect of buffers on the degradation of doripenem in aqueous solutions
Reac. Kinet. Mech. Cat. 102(1) 37–47, 2011
IF = 0,829, punktacja KBN/MNiSW = 15 (P-6)
7. **J. Cielecka-Piontek** , A. Jelińska, A. Dołhań, P. Zalewski
Kinetic and thermodynamic analysis of degradation of doripenem in solid state
Inter. J. Chem. Kin. 44(11) 722–728, 2012
IF = 1,187, punktacja KBN/MNiSW = 20 (P-7)
8. **J. Cielecka-Piontek** , A. Lunzer, A. Jelińska
Stability-indicating derivative spectrophotometry method for the determination of biapenem in the presence of its degradation products
Centr. Eur. J. Chem. 9(1) 35–40, 2011
IF = 1,073, punktacja KBN/MNiSW = 25 (P-8)
9. K. Michalska, **J. Cielecka-Piontek**, G. Pajchel, S. Tyski
Determination of biapenem in a medicinal product by micellar electrokinetic chromatography with sweeping in an enhanced electric field
J. Chromatogr. A 1282, 153–160, 2013
IF = 4,258, punktacja KBN/MNiSW = 40 (P-9)
10. **J. Cielecka-Piontek** , P. Zalewski, P. Garbacki, E. Jura, A. Talaczyńska
Kinetics of degradation of biapenem
Inter. J. Chem. Kin. 46(8), s. 443–450, 2014 (DOI: 10.1002/kin.20860)
IF = 1,566, punktacja KBN/MNiSW = 20 (P-10)
11. **J. Cielecka-Piontek** 
Derivative spectrophotometry for the determination of faropenem in the presence of degradation products: An application for kinetic studies
Appl. Spectrosc. 67 (7) 703–708, 2013
IF = 2,014, punktacja KBN/MNiSW = 30 (P-11)
12. **J. Cielecka-Piontek** , A. Krause, M. Paczkowska
An application of high performance liquid chromatographic assay for the kinetic analysis of degradation of faropenem
Pharmazie 67(11) 912–916, 2012
IF = 0,962, punktacja KBN/MNiSW = 15 (P-12)

13. **J. Cielecka-Piontek**[✉], K. Lewandowska, B. Barszcz, A. Czartek
Solid-state stability studies of faropenem based on chromatography, spectroscopy and theoretical analysis
Drug Dev. Ind. Pharm. 40(1) 136–143, 2014
IF = 2,006, punktacja KBN/MNiSW = 20 (P-13)
14. **J. Cielecka-Piontek**[✉], M. Paczkowska, P. Zalewski, A. Talaczyńska, M. Mizera
Tebipenem pivoxyl. Derivative spectroscopy study of stability of the first oral carbapenem
Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 135 14–19, 2015
doi:10.1016/j.saa.2014.06.083
IF = 2,129, punktacja KBN/MNiSW = 25 (P-14)
15. **J. Cielecka-Piontek**[✉], P. Zalewski, B. Barszcz, K. Lewandowska, M. Paczkowska
Stress degradation studies of tebipenem and validated stability-indicating LC method
Chromatographia, 76(7-8) 381–386, 2013
IF = 1,370, punktacja KBN/MNiSW = 20 (P-15)
16. **J. Cielecka-Piontek**[✉], P. Zalewski, M. Paczkowska
The chromatographic approach to kinetic studies of tebipenem pivoxyl
Journal of Chrom. Scien. doi: 10.1093/chromsci/bmu063 (2014)
IF = 1,026, punktacja KBN/MNiSW = 20 (P-16)

✉ Funkcja autora korespondencyjnego.

Kopie prac i oświadczenia współautorów prac o indywidualnym wkładzie w publikacje wskazane jako osiągnięcia naukowe zestawiono w załącznikach 4 i 5.

3.3. OMÓWNIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW

Wprowadzenie

Leczenie zakażeń o etiologii bakteryjnej stanowi jeden z najczęstszych celów współczesnej farmakoterapii. Mimo upływu prawie 100 lat (1928 r. – odkrycie penicyliny przez A. Fleminga), antybiotyki β -laktamowe są nadal grupą najczęściej stosowanych leków przeciwbakteryjnych, zarówno podczas leczenia w warunkach domowych, ambulatoryjnych i tych zakażeń, które wymagają hospitalizacji [1].

Do najistotniejszych podgrup antybiotyków β -laktamowych należy zaliczyć: pochodne penamu (penicyliny), pochodne cefemu (cefalosporyny), pochodne penemu (karbapenemy), monobaktamy oraz związki o charakterze inhibitorów β -laktamaz [2].

Z grupy analogów penemu do lecznictwa zostały wprowadzone pochodne tienamycyny. W nich pierścień β -laktamowy łączy się z pierścieniem dihydropirolu oraz pochodne tiopenemu, w których tiazolidynowy pierścień wchodzi w skład układu bicyklicznego [3]. Wśród antybiotyków β -laktamowych – pochodne penemu są najnowszą grupą chemioterapeutyków, charakteryzującą się istotnym potencjałem rozwoju. Wprowadzenie

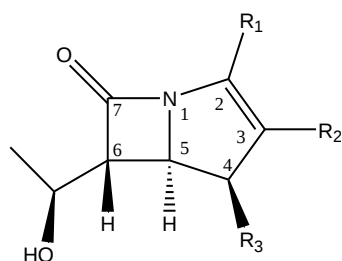
bocznego łańcucha hydroksyetylowego w pozycji *trans* (C-6) względem układu bicyklicznego, zapewniło analogom penemu, odporność na działanie większości β -laktamaz bakteryjnych.

Wobec aktualnego problemu wzrostu oporności bakterii indukowanej obecnością β -laktamaz, zwiększa się znaczenie pochodnych penemu i wyznaczania kierunków badań i rozwoju dla tej grupy leków.

Aktualnie pochodne penemu są klasyfikowane jako leki o najszerszym spektrum aktywności bakteriobójczej, uwzględniając aktywność względem bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Analogi penemu charakteryzują się wysokim indeksem bezpieczeństwa terapeutycznego. Prawdopodobieństwo wystąpienia rzadkich działań niepożądanych może być kojarzone z obecnością alergizujących związków pokrewnych, dla poszczególnych analogów β -laktamowych (zanieczyszczeń lub produktów rozkładu) [4-5]. Dlatego istotne jest opracowanie metod analitycznych, dla kolejnych analogów penemu, do oceny tożsamości i oznaczania zawartości oraz zdefiniowanie wpływu czynników fizykochemicznych (np. warunków przechowywania, sporządzania postaci leków) na ich trwałość i reaktywność chemiczną.

W grupie analogów penemu, można wyróżnić domeny cząsteczkowe, których modyfikacje bezpośrednio korelują z osiągnięciem określonych parametrów fizykochemicznych, farmakologicznych i mikrobiologicznych.

Połączenie struktury β -laktamowej odpowiednio z pierścieniami dihydropirolu lub tiazolidynonu warunkuje aktywność przeciwbakteryjną pochodnych penemu ale równocześnie może przyczyniać się do powstawania naprężeń wewnątrzpierścieniowych. Podstawnikom przyłączonym do bicyklicznej struktury zawierającej β -laktamowy pierścień, przypisuje się określone funkcje:



- osiągnięcie większej biodostępności, będącej efektem estryfikowania ugrupowania karboksylowego R_1 przy C-2,
- osiągnięcie określonych parametrów aktywności bakteriobójczej, będącej efektem różnej budowy chemicznej grup funkcyjnych przy C-3 (R_2),
- osiągnięcie określonych parametrów farmakokinetycznych, będących efektem różnej budowy chemicznej grup funkcyjnych przy C-3 (R_3),
- osiągnięcie różnego profilu neurotoksyczności, który koreluje z ładunkiem i budową chemiczną podstawników R_2 przy C-3,

- uzyskanie odporności enzymatycznej, w stosunku do enzymu brzeżka szczoteczkiowego nabłonka nerek – dehydropeptydazy I (DHP-I), będącej efektem obecności ugrupowania metylowego (R_3) w analogach karbapenemu oraz efektem obecności atomu siarki w pozycji C-4 w analogach tiopenemu,
- uzyskanie odporności na działanie bakteryjnych β -laktamaz, będącej konsekwencją zawady przestrzennej w postaci podstawnika hydroksyetylowego w pozycji *trans* przy C-6 [6–8].

Pierwsze analogi karbapenemu wprowadzone do leczenia: imipenem i panipenem były kojarzone z inhibitorami DHP-I, odpowiednio z cilastatyną i betamipronem w celu zapewnienia im wymaganej trwałości enzymatycznej [9-10]. Kolejne analogi penemu charakteryzują się odpornością na działanie DHP-I. Problem małej nietrwałości chemicznej i biodostępności stanowi nadal znaczne ograniczenie w terapii.

W piśmiennictwie przedmiotu znajdują się doniesienia o znacznej nietrwałości imipenemu, panipenemu, meropenemu i ertapenemu w roztworach wodnych i w fazie stałej. Dotychczasowe wyniki badań trwałości karbapenemów, wskazały na złożoność zjawiska ich rozkładu, w aspekcie różnic w kinetyce rozkładu, dla różnych stężeń wyjściowych analitu, działających czynników fizykochemicznych i współobecności innych substancji [11-15]. Badania wpływu produktów degradacji na kinetykę rozkładu analogów karbapenemu, w roztworach wodnych, na przykładzie panipenemu wskazały możliwość katalizowania jego rozkładu, pod wpływem tworzących się produktów [16]. Brak trwałości chemicznej analogów penemu, stwarza istotny problem z punktu widzenia nietrwałości metabolicznej. Zaprezentowane wyniki badań wykazały, że w warunkach *in vivo*, wspomniane analogi transformują do nieaktywnych metabolitów z otwartym pierścieniem β -laktamowym [17]. Proponowanymi sposobami rozwiązania niskiej biodostępności analogów penemów są modyfikacje chemiczne, w obrębie ugrupowania karboksylowego, które prowadzą do wzrostu ich lipofilności [18]. Zestryfikowanie ugrupowania karboksylowego przy C-2, pozwoliło na wprowadzenie do leczenia pierwszego doustnego analogu penemu – estru tebipenemu.

Biorąc powyższe pod uwagę, zaplanowałam prowadzenie badań analitycznych dla grupy najnowszych analogów penemu. Celem głównym było opracowanie metod analitycznych uwzględniających ich nietrwałość także w toku analizy, oraz przeprowadzenie badań ich rozkładu w roztworach wodnych i w fazie stałej.

Chciałabym jednak podkreślić, że punktem zwrotnym na mojej drodze naukowej dotyczącej trwałości analogów penemu, była pierwsza próba zdefiniowania zależności pomiędzy budową chemiczną ertapenemu i meropenemu a różnicami w ich odporności na

zmiany, w efekcie działania określonych czynników fizykochemicznych w fazie stałej [19]. Wyniki badań dotyczące trwałości meropenemu nie zostały jednak uwzględnione w cyklu habilitacyjnym ze względu na fakt, że stanowiły one część publikacji wydanej przed uzyskaniem stopnia doktora.

Jako podmioty badań, prezentowanych w niniejszym osiągnięciu naukowym wybrałam najnowsze analogi penemu, z grupy karbapenemów podawanych pozajelitowo (dorypenem i biapenem), karbapenemów doustnych (tebipenem piwoksylu) i tiopenemów (faropenem). Badania były prowadzone w obszarze oceny tożsamości i oznaczania najnowszych analogów β -laktamowych oraz badań kinetyki ich rozkładu.

Omówienie wyników badań

W celu wyznaczenia kierunków badań eksperymentalnych w obszarze opracowania metod analitycznych do oceny tożsamości i oznaczania najnowszych analogów β -laktamowych z grupy penemów oraz badań ich trwałości, podsumowałam dostępne wyniki badań w obszarach dla następujących analogów β -laktamowych: imipenemu, panipenemu, ertapenemu, meropenemu, dorypenemu (część badań dostępnych).

W publikacji **P-1** usystematyzowałam opublikowane metody analityczne, najistotniejsze z punktu widzenia badań tożsamości i oznaczania karbapenemów. Porównano także parametry walidacyjne poszczególnych metod oznaczania. Ponadto wskazano kierunki rozwoju badań przyszłych metod analitycznych, istotnych z punktu widzenia badań tożsamości i oznaczania najnowszych analogów z tej grupy, uwzględniając specyfikę oznaczeń labilnych analitów. Wybór metod analitycznych do badań leków labilnych powinien uwzględniać także takie parametry jak: czas analizy, wpływ używanych odczynników chemicznych i selektywność oznaczeń w stosunku do różnych produktów degradacji.

W ramach autorskiego zestawienia o trwałości badanych karbapenemów, wyznaczono szeregi wrażliwości analogów na rozkład, w efekcie działania określonych czynników fizykochemicznych (**P-2**). Omówiono wpływ temperatury, buforów oraz jonów metali na zmiany stężenia w/w analogów w roztworach wodnych. Podjęta charakterystyka obejmowała ocenę praktycznego wymiaru badań trwałości analogów karbapenemu, zestawiając ich podatność na rozkład w płynach infuzyjnych. Z punktu widzenia optymalizacji warunków przechowywania badanych analogów karbapenemu wykazano, że wilgotność względna powietrza jest czynnikiem silnie determinującym ich rozkład w fazie stałej. Wyznaczenie

różnic wpływu temperatury na kinetykę rozkładu badanych analogów karbapenemu pozwoliło ocenić wpływ podstawników przy C-3 pierścienia penemu na trwałość analogów.

Zestawienia zaprezentowane w publikacjach pogładowych (**P-1**, **P-2**), stanowiły istotny punkt wyjścia do wyboru odpowiednich metod analitycznych oraz zaplanowania badań trwałości dla najnowszych analogów penemu.

Podmioty dla przeprowadzonych badań scharakteryzowano poniżej:

- dorypenem – przedstawiciel analogów karbapenemu (wprowadzony do leczenia w 2008 roku na terenie Unii Europejskiej), wykazujący aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do pałeczek jelitowych z rodziny *Enterobacteriaceae*, włączając szczepy wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) i szczepy z derepresją AmpC, tj. *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp., szczepy *Haemophilus* spp., paciorkowców z grupy „viridans”, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp. wrażliwych na metycylinę i liczne beztlenowce. Dorypenem stosowany jest w leczeniu w postaci preparatów do podawania pozajelitowego [20–22],
- biapenem – przedstawiciel analogów karbapenemu (wprowadzony do leczenia w 2002 roku na terenie Japonii i na etapie badań klinicznych w USA), wykazujący aktywność przeciwbakteryjną podobną do dorypenemu, z silniej zaznaczonym efektem poantybiotykowym w stosunku do *P. aeruginosa* i *E. faecalis*. Biapenem stosowany jest w leczeniu w postaci preparatów do podawania pozajelitowego [23],
- faropenem – przedstawiciel analogów tiopenemu (wprowadzony do leczenia w 1997 roku na terenie Japonii i na etapie badań klinicznych w USA), wykazujący aktywność bakteriobójczą względem bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, włączając drobnoustroje tlenowe i beztlenowe. Faropenem stosowany jest w leczeniu w postaci soli sodowej przeznaczonej do podawania doustnego [24–27],
- tebipenem piwoksylu i tebipenem – przedstawiciele analogów karbapenemu (wprowadzone do leczenia w 2009 roku na terenie Japonii). Tebipenem piwoksylu jest prolekiem, a tebipenem stanowi jego postać aktywną, wykazującą skuteczność przeciwbakteryjną względem wielu istotnych z klinicznego punktu widzenia szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (*Neisseria. gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter. freundii*, *Escherichia. coli*, *Klebsiella. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), z wyłączeniem *Pseudomonas aeruginosa*. Tebipenem piwoksylu stosowany jest w leczeniu w postaci zawiesiny przeznaczonej do podawania doustnego [28–30].

Badania eksperymentalne, prezentowane w ramach rozprawy habilitacyjnej, realizowane były w dwóch obszarach badawczych:

- opracowania metod analitycznych, odpowiednich do identyfikacji oraz oznaczania najnowszych analogów penemu (**P-3, P-4, P-5, P-8, P-9, P-11, P-12, P-14, P-15, P-16**),
- badań trwałości chemicznej prowadzonych w celu oceny kinetycznej i termodynamicznej analizy rozkładu badanych analogów penemu w roztworach wodnych i w fazie stałej (**P-6, P-7, P-10, P-13, P-16**).

Do identyfikacji dorypenemu zaproponowano metody spektroskopowe: spektrofotometrię pochodnych w nadfiolecie (D-UV), spektroskopię w podczerwieni (FT-IR) oraz spektroskopię Ramana (R-S) (**P-3**). Wyznaczenie pierwszych pochodnych widm spektrofotometrycznych w nadfiolecie, dla wodnych roztworów dorypenemu, pozwoliło na uzyskanie wymaganej selektywności metody, względem tworzących się produktów degradacji. Dokładna interpretacja widm dorypenemu, w oparciu o zastosowanie metod FT-IR i R-S, była przeprowadzona po wyznaczeniu widm teoretycznych, otrzymanych w efekcie obliczeń kwantowo-chemicznych. Obliczenia te zostały przeprowadzone przy użyciu teorii funkcyjałów gęstości (DFT), z funkcyjałem hybrydowym B3LYP i bazą obliczeniową 6-31G(d,p).

Do oceny zmian stężenia dorypenemu w obecności produktów tworzących się w warunkach hydrolizy kwasowo-zasadowej, fotolizy, utleniania oraz termolizy, opracowano dwie metody analityczne: wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC-DAD) oraz spektrofotometrię pochodnych w nadfiolecie (D-UV) (**P-4, P-5**). Obie metody zostały zwalidowane pod kątem selektywności oznaczania zawartości dorypenemu, precyzji oraz dokładności. Wyznaczono także wartości granic wykrywalności dorypenemu (LOD) i oznaczalności (LOQ). Brak istotnych statystycznie różnic, w wartościach obserwowanych stałych rozkładu dorypenemu, wyznaczonych dla rozkładów, w tych samych warunkach w wyniku ekspozycji na działanie kolejnych czynników fizykochemicznych, przy użyciu obu metod, wskazuje na możliwość alternatywnego ich stosowania w ocenie zmian stężenia dorypenemu.

Biorąc pod uwagę znaczną liczbę oznaczeń koniecznych do przeprowadzenia kompleksowej oceny trwałości, opracowanie parametrów rozdzielania chromatograficznego pozwoliło na oznaczenie dorypenemu w krótkim czasie ($t_R = 2,2$ min), przy stosowaniu małych ilości frakcji rozpuszczalników organicznych (**P-5**). Warto jednak zwrócić uwagę, na

korzyści wynikające z zastosowania opracowanej metody D-UV do oznaczania zmian stężenia dorypenemu. Zastosowanie prostego rozwiązania matematycznego, wyeliminowało nakładanie się widm tworzących się produktów rozkładu. Pozwoliło na uzyskanie wyników oznaczania w bardzo krótkim czasie, z zastosowaniem prostego i szybkiego algorytmu przygotowania próbek, bez zastosowania rozpuszczalników organicznych i odczynników koniecznych do przekształcenia w pochodne analitów w badanych próbkach (**P-4**).

Biorąc pod uwagę przemiany kinetyczne w przypadku leków przeznaczonych do podania pozajelitowego, badania trwałości dorypenemu prowadzono w roztworach wodnych oraz w fazie stałej (**P-6**, **P-7**).

Rozkład dorypenemu w roztworach wodnych przebiegał zgodnie z kinetyką reakcji pseudo-pierwszego rzędu względem stężenia substratu. W wyniku badania kinetycznych reakcji hydrolizy dorypenemu w roztworach wodnych wyznaczono:

- obserwowane stałe rozkładu dorypenemu w zakresie pH 0,82–11,56,
- wpływ rodzaju i stężenia składników buforów na szybkość reakcji rozkładu dorypenemu,
- wartości k_{pH} definiujące właściwą katalizę kwasowo-zasadową dorypenemu,
- katalityczne stałe szybkości poszczególnych reakcji cząsteczkowych rozkładu dorypenemu,
- profil $\log k = f(pH)$ i ogólne równanie kinetyczne rozkładu dorypenemu.

Analiza porównawcza katalitycznego wpływu składników buforów (fosforanowych, octanowego, boranowego, węglanowego) na trwałość dorypenemu w kontekście wyników badań wpływu składników buforów na rozkład ertapenemu i imipenemu wykazała, największą wrażliwość na rozkład ugrupowania β -laktamowego występującego w cząsteczce dorypenemu (**P-6**).

Prowadzone badania trwałości dorypenemu w fazie stałej, wskazały wpływ warunków rozkładu na kinetyczny mechanizm jego rozkładu. Dorypenem rozkładał się zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu względem stężenia substratu w warunkach suchego powietrza ($RH = 0\%$) i podwyższonej temperatury (363 K–393 K). W atmosferze podwyższonej wilgotności względnej ($RH > 50\%$), rozkład ten następował w wyniku reakcji autokatalizy. Po długiej fazie indukcji, powstające produkty rozkładu katalizowały rozkład dorypenemu. Termodynamiczne parametry ($\Delta H^\#$, $\Delta S^\#$) rozkładu dorypenemu i jego energia aktywacji (E_a) zostały wyznaczone w efekcie badań określających wpływ temperatury na trwałość dorypenemu w warunkach podwyższonej wilgotności względnej ($RH = 76\%$) i w atmosferze suchego powietrza ($RH = 0\%$). Zależność $\ln k = f(1/T)$ dla prowadzonych badań

przedstawiają równania $\ln k = 5,10 \pm 13,06 - (7,57 \pm 4,94)(1/T)$ przy $RH = 0\%$ i $\ln k = 46,70 \pm 22,44 - (19,96 \pm 8,03)(1/T)$ przy $RH = 76\%$. Wyznaczona ujemna wartość entropii rozkładu dorypenemu w suchym powietrzu, podobnie jak w przypadku rozkładu pozostałych analogów w fazie stałej, może sugerować dwucząsteczkowy charakter reakcji rozkładu dorypenemu. Wyznaczona energia aktywacji rozkładu dorypenemu w warunkach podwyższonej wilgotności względnej $RH = 76\%$, ($E_a = 166,0 \pm 66,8 \text{ kJ mol}^{-1}$) przyjmowała większą wartość niż w przypadku ertapenemu i meropenemu, odpowiednio $E_a = 76,9 \pm 6,6 \text{ kJ mol}^{-1}$; $E_a = 64,7 \pm 32,5 \text{ kJ mol}^{-1}$. Koreluje to z jego większą trwałością i rozkładem w efekcie katalitycznego wpływu utworzonych produktów rozkładu. Stwierdzono największy wpływ temperatury na rozkład dorypenemu po porównaniu nachylenia prostych $\ln k_i = f(1/T)$, wyznaczonych dla rozkładów dorypenemu, ertapenemu oraz meropenemu przy $RH = 76\%$. Ocena wpływu zmian wilgotności względnej ($RH = 50\text{--}90\%$) na trwałość dorypenemu, dostarczyła podobnych wniosków. Wpływ wilgotności względnej powietrza na rozkład dorypenemu opisano równaniem: $\ln k = (0,155 \pm 0,077) \times 10^{-1} (RH\%) - (3,45 \pm 21,8) \times 10^{-10}$ (**P-7**).

Drugim z badanych analogów karbapenemu, wymagającym podania pozajelitowego był biapenem. Stosując metody spektrometryczne, wskazano długość fali w nadfiolecie, przy której wartości amplitudy pierwszych pochodnych widm wykazywały wymaganą selektywność dla oznaczania biapenemu w obecności produktów rozkładu (**P-8**). Przeprowadzono również charakterystykę rodzaju drgań, ich położenia i intensywności w cząsteczce biapenemu, istotną do oceny tożsamości, przy zastosowaniu metod FT-IR i R-S (**P-3**).

Do oznaczania zmian stężeń biapenemu wobec produktów degradacji powstających w określonych warunkach badań stresowych, opracowano techniki separacyjne: wysokosprawną chromatografię cieczową z detektorem spektrofotometrycznym (HPLC-DAD) i micelną chromatografię elektrokinetyczną (MECK). Do tego celu zaadoptowano także metodę D-UV po zastosowaniu techniki odejmowania.

Xia i wsp. [31], wskazali na znaczący wpływ takich czynników jak: pH, temperatura, stężenie analitów, czas działania czynników destrukcyjnych na kinetyczny mechanizm rozkładu biapenemu i szybkość jego degradacji. Badania te potwierdziły fakt powstawania produktów rozkładu o różnej budowie chemicznej (produkt z otwartym pierścieniem β -laktamowym i struktury dimeryczne będące efektem zewnątrz- i wewnątrzcząsteczkowej aminolizy), w efekcie działania określonych czynników rozkładu.

Opracowane metody zostały zwalidowane w zakresie oceny ich selektywności, względem wszystkich tworzących się produktów rozkładu. Określone zostały następujące parametry: liniowość, precyzja, dokładność, czułość, tj. wyznaczono wartości LOD i LOQ dla biapenemu dla opracowanych metod. Każda z opracowanych metod spełniała aktualne kryteria stawiane metodom przeznaczonym do analizy farmaceutycznej. Zoptymalizowana metoda MECK opracowana do oznaczania zawartości biapenemu w obecności produktów degradacji, pozwoliła rozdzielić pozostałe analogi penemu: imipenem, meropenem i dorypenem, co dodatkowo podnosi wartość poznawczą tej metody (**P-9**).

Rozkład biapenemu w roztworach wodnych w zakresie pH = 0,43–11,02 przebiegał zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu względem stężenia. Badania szybkości rozkładu biapenemu były prowadzone w zakresie stężeń 0,1–0,5 mg/ml. Katalityczny wpływ obecności produktu rozkładu – dimeru B, został wskazany jako przyczyna zwiększenia szybkości rozkładu biapenemu w roztworach o charakterze kwasowym, przy takim samym rzędzie szybkości reakcji rozkładu. Podobnych efektów nie wykazano, w badaniach wpływu stężenia biapenemu, na jego rozkład w roztworach obojętnych (pH ~ 6) oraz zasadowych (pH ~ 10). W warunkach ogólnej katalizy kwasowo-zasadowej wyznaczano wartości katalitycznych stałych rozkładu biapenemu. Oceniono udział poszczególnych składników buforów (fosforanowego kwasowego i obojętnego, octanowego, boranowego i węglanowego) na jego rozkład. Podobnie jak w przypadku innych analogów penemu, analiza zależności $\log k_{\text{pH}} = f(\text{pH})$, wykazała udział następujących reakcji cząstkowych w rozkładzie biapenemu: (1) rozkładu jego protonowanych form, pod wpływem jonów wodorowych, (2) spontanicznej hydrolizy jonów protonowanych i obojnaczych biapenemu, pod wpływem cząsteczek wody oraz (3) rozkładu jonów obojnaczych pod wpływem jonów wodorotlenowych. Uzupełnieniem badań trwałości biapenemu w roztworach wodnych było wyznaczenie wpływu czynnika utleniającego na jego rozkład (badania rozkładu pod wpływem nadtlenu wodoru, w zakresie stężeń 2–6%), który opisano równaniem $\ln k = (0,127 \pm 0,136) [\text{O}\%] + (3,65 \pm 3,55) \times 10^{-5}$, (**P-10**).

Niezależnie od działających czynników rozkładu, biapenem w fazie stałej, rozkładał się zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu, względem stężenia substratu.

Wpływ temperatury został opisany równaniem Arrheniusa dla rozkładu biapenemu w warunkach hydrolizy kwasowo-zasadowej, utleniania, rozkładu w buforze fosforanowym (pH ~ 6) oraz termolizy. Porównanie nachylenia prostoliniowych zależności $\ln k_i = f(1/T)$ wyznaczonych w zakresie temperatur: 303–343K (hydroliza kwasowo-zasadowa), 303–343K (bufor fosforanowy pH ~ 6), 313–343K (podwyższona wilgotność względna powietrza RH

~76%) i w 363–393K (w suchym powietrzu RH = 0%) wskazało na najsilniejszy wpływ temperatury, na rozkład biapenemu w buforze fosforanowym i roztworze wodorotlenku sodu. Analiza wpływu temperatury, wskazała na największy jej wpływ, na rozkład biapenemu w warunkach podwyższonej wilgotności względnej (RH > 50%). O dwucząsteczkowym charakterze reakcji rozkładu biapenemu, świadczą wyznaczone ujemne wartości entropii dla badanych warunków rozkładu. Przeprowadzone badania trwałości biapenemu w fazie stałej wskazały na stabilizujący wpływ obecności podstawnika zawierającego tiazolidynowy pierścień przyłączonego w pozycji C-3 do układu bicyklicznego, zawierającego ugrupowanie β -laktamowe, w warunkach termolizy w suchym powietrzu i w atmosferze podwyższonej wilgotności względnej (RH > 50%), przy porównaniu z trwałością meropenemu, ertapenemu i dorypenemu (**P-10**).

Faropenem stanowi pierwszy analog z podgrupy tiopenemów wprowadzony do leczenia. Do potwierdzenia tożsamości faropenemu, zaproponowano metody spektroskopowe – D-UV, FT-IR i R-S (**P-3**). Interpretacja kolejnych spektroskopowych widm faropenemu została wsparta, poprzez porównanie z widmami teoretycznymi, otrzymanymi w wyniku obliczeń kwantowo-chemicznych, wykorzystujących teorię funkcjonałów gęstości (DFT) z funkcyjnałem hybrydowym B3LYP i bazą obliczeniową 6-31G(d,p).

Do oznaczania zmian stężenia faropenemu w obecności produktów degradacji formujących się w warunkach hydrolizy kwasowo-zasadowej, fotolizy, utleniania i termolizy opracowano metodę HPLC-DAD oraz D-UV (**P-11**, **P-12**). W celu uzyskania odpowiednio krótkiego czasu retencji, istotnego z punktu widzenia konieczności przeprowadzania znacznej ilości oznaczeń, podczas kinetycznej i termodynamicznej analizy rozkładu analitu, konieczne było zastosowanie fazy ruchomej zawierającej większą zawartość frakcji organicznej (30%). W efekcie opracowane warunki rozdzielania chromatograficznego, pozwoliły na przeprowadzenie selektywnego oznaczania faropenemu w substancji i w preparacie farmaceutycznym (FAROM) w obecności produktów rozkładu (**P-12**).

Biorąc pod uwagę konieczność modyfikacji fazy ruchomej w metodzie HPLC-DAD, w kierunku zwiększenia frakcji organicznej (z 2% do 30%) w porównaniu do tych, które zapewniały właściwe warunki oznaczania analogów karbapenemu, należy zwrócić uwagę na jeszcze większą wartość opracowania selektywnej metody spektrofotometrycznej. Bazowała ona na wykorzystaniu zmian wartości amplitudy pierwszej pochodnej ($\lambda = 341$ nm). Sól sodowa faropenemu, wchodząca w skład doustnego produktu leczniczego, charakteryzowała się rozpuszczalnością wystarczającą do otrzymania roztworów wodnych. Można było ją

poddać analizie z zastosowaniem spektrofotometrii pochodnych w nadfiolecie, nie stosując rozpuszczalników organicznych. Opracowane metody HPLC-DAD i R-S, zostały zwalidowane w kontekście wyznaczenia ich selektywności, liniowości, precyzji, dokładności i wartości LOD i LOQ (**P-11, P-12**).

Rozkład faropenemu w rozworach wodnych przebiegał zgodnie z kinetyką reakcji pseudo-pierwszego rzędu względem stężenia substratu. Ocena statystyczna obserwowanych stałych reakcji rozkładu faropenemu, wyznaczonych obiema metodami, pozwala wskazać możliwość alternatywnego stosowania analizowanych technik do oznaczania zmian stężenia faropenemu. Badania trwałości faropenemu, skupiały się przede wszystkim na ocenie jego podatności na rozkład w warunkach termolizy w fazie stałej. Ocena trwałości faropenemu w roztworach wodnych miała charakter ogólny, pozwoliła na wyznaczenie wrażliwości faropenemu na rozkład w substancji (1) i preparacie farmaceutycznym (2), względem określonych badanych czynników fizykochemicznych, zaprezentowanych poniżej:

(1) czynnik utleniający > jony wodorotlenowe > światło > jony wodorowe

(2) jony wodorotlenowe > czynnik utleniający ~ jony wodorowe > światło (**P-12**).

Badania trwałości faropenemu w fazie stałej, prowadzone w celu oceny szybkości rozkładu pod wpływem temperatury w suchym powietrzu (363–393 K, RH = 0%), i w powietrzu o podwyższonej wilgotności względnej (333–363 K, RH = 90,0%) wykazały, że rozkład badanego analogu tiopenemu w tych warunkach przebiegał zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu względem stężenia substratu. Wyznaczone obserwowane stałe szybkości rozkładu faropenemu i analiza termodynamicznych parametrów rozkładu faropenemu ($\Delta S^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$) i wartości energii aktywacji (E_a), wskazują na jego większą trwałość w porównaniu do analogów karbapenemu. Rozkład faropenemu zarówno w warunkach suchego powietrza, i wobec podwyższonej wilgotności przebiegał wolniej niż w przypadku karbapenemów. Na przykładzie faropenemu uwidacznia się znaczenie wprowadzenia atomu siarki i uzyskanie efektu stabilizacji w wyniku obecności atomów siarki i azotu, w położeniu charakterystycznym dla ugrupowania winylowego, w porównaniu do analogów karbapenemu. Zmniejszenie naprężeń wewnątrzcząsteczkowych dla faropenemu, w porównaniu do analizowanych wcześniej karbapenemów, pozostaje w zbieżności z założonymi przyczynami wzrostu trwałości. Sugeruje się większą trwałość chemiczną faropenemu, w oparciu o wyznaczoną geometrię pierwotną cząsteczki, wyznaczoną w efekcie obliczeń kwantowo-chemicznych (**P-13**). Ocena wpływu zmian temperatury i wilgotności względnej powietrza (50%–90%) dla faropenemu i badanych karbapenemów, nie wykazała istotnych statystycznie różnic w nachyleniu prostych $\ln k = f(1/T)$ i $\ln k = f(RH\%)$ dla badanych rozkładów. W

przypadku badań nad produktami rozkładu faropenemu, wykluczono możliwość tworzenia związków zawierających dimeryczne struktury. Tworzenie produktu rozkładu z otwartym pierścieniem β -laktamowym, zostało wskazane w efekcie przeprowadzenia analizy spektrofotometrycznej rozłożonych próbek faropenemu. Nie obserwowano przesunięć amplitud pierwszych pochodnych, co miało miejsce podczas analizy rozłożonych próbek karbapenemów, kiedy formowały się produkty zawierające struktury dimeryczne [32–33]. Analiza zmian w widmach FT-IR i rozproszenia Ramana zdegradowanych badanych próbek faropenemu, w oparciu o porównanie z widmami teoretycznymi, wyznaczonymi dla zasugerowanych produktów rozkładu, potwierdziło powstawanie produktu z otwartym pierścieniem β -laktamowym (**P-13**).

Ostatnim z badanych analogów był tebipenem piwoksylu. Jest on pierwszym z karbapenemów przeznaczonym do podania doustnego. Wprowadzenie podstawnika 1-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)azetidino-3-yl)sulfanylowego, zmieniło znacząco właściwości fizykochemiczne tebipenemu piwoksylu, pozwoliło to na uzyskanie większej biodostępności i trwałości enzymatycznej. W wyniku zastosowania spektrofotometrii pochodnych w nadfiolecie, możliwe było wyznaczenie różnych amplitud pierwszych pochodnych widm absorpcyjnych ($\Delta A/\Delta \lambda$), dla postaci kwasowej ($\lambda = 320$ nm) i estrowej tebipenemu ($\lambda = 341$ nm). Stanowiło to podstawę do oceny tożsamości badanych związków (**P-14**). Uzyskanie prostoliniowych zależności zmian wartości amplitud pierwszych pochodnych tebipenemu piwoksylu i tebipenemu w funkcji czasu rozkładu, podczas rozkładu w warunkach hydrolizy kwasowo-zasadowej ($\text{HCl} = 0,01$ mol/l, roztwór $\text{NaOH} = 0,01$ mol/l, $T = 303$ K), w buforze fosforanowym ($\text{pH} = 6,0$, $T = 323$ K), w roztworze czynnika utleniającego (1% H_2O_2 , $T = 293$ K) i podczas termolizy w fazie stałej ($\text{RH} = 76,5\%$, $T = 323$ K i $\text{RH} = 0\%$, $T = 373$ K) pozwoliło na zastosowanie spektrofotometrii pochodnych, w oznaczaniu zmian stężenia tebipenemu piwoksylu w obecności tworzących się produktów rozkładu. Do oceny kierunków rozkładu tebipenemu piwoksylu i tebipenemu, opracowano odpowiednie dwie metody separacyjne – HPLC-DAD (**P-15**, **P-16**). Wymienione metody zostały zwalidowane pod kątem linowości, precyzji, dokładności oznaczeń. Wyznaczono granice wykrywalności i oznaczalności badanych analitów.

W efekcie badań rozkładu formy estrowej tebipenemu wykazano, że niezależnie od działających czynników fizykochemicznych, rozkład tebipenemu piwoksylu przebiegał zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu względem stężenia substratu. Jako główne produkty rozkładu tebipenemu piwoksylu zostały wskazane: tebipenem, tebipenem z

otwartym pierścieniem β -laktamowym, tebipenem piwoksylu z otwartym pierścieniem β -laktamowym oraz związku będące efektem międzycząsteczkowej aminolizy. Konwersja tebipenemu piwoksylu do poszczególnych produktów miała charakter równoległy w odniesieniu do hydrolizy wiązania β -laktamowego i estrowego.

Analiza rozkładu tebipenemu piwoksylu w fazie stałej nie wykazała wielokierunkowości w jego rozkładzie. Oznaczonym produktem rozkładu był tebipenem. Badania trwałości formy aktywnej tebipenemu piwoksylu prowadzone w oparciu o opracowaną metodę separacyjną (**P-16**), wskazały na największą nietrwałość tebipenemu w środowisku zasadowym ($c = 0,1 \text{ mol/l NaOH}$, $T = 313 \text{ K}$). Jego rozkład w obecności kwasu solnego ($c = 0,1 \text{ mol/l HCl}$, $T = 313 \text{ K}$) i roztworze czynnika utleniającego (3% H_2O_2 , $T = 298 \text{ K}$) przebiegał wolniej. Termoliza tebipenemu w warunkach podwyższonej wilgotności względnej przebiegała szybciej niż w suchym powietrzu. Analiza naprężeń wewnątrzpierścieniowych tebipenemu, w oparciu o obliczenia teoretyczne, potwierdziła brak stabilizującego wpływu obecności podstawnika 2,2-(dimetylopropanylo)[oksy]metylowego przy C-3, na układ bicykliczny zawierający β -laktamowe ugrupowanie. Analiza rozmieszczenia elektronów w ramach orbitali HOMO-LUMO wskazała jakie domeny w cząsteczce mają znaczenie dla reaktywności tebipenemu w badanych warunkach rozkładu (**P-14**).

Podsumowanie

Wyżej opisane badania pozwoliły na opracowanie metod analitycznych odpowiednich do badań tożsamości oraz oceny zmian stężeń najnowszych analogów penemu (dorypenemu, biapenemu, faropenemu, tebipenemu piwoksylu i tebipenemu), w obecności produktów rozkładu tworzących się w roztworach wodnych i w fazie stałej.

Opracowane metody do oznaczania dorypenemu, biapenemu, faropenemu i tebipenemu piwoksylu spełniały wymagane kryteria walidacyjne zgodne z wytycznymi International Conference on Harmonization (ICH). Cechowały się prostym algorytmem przygotowania badanych próbek, krótkim czasem analizy, niskimi kosztami oraz niskim obciążeniem dla środowiska naturalnego [34]. Te zalety pozwalają na sklasyfikowanie opracowanych metod analitycznych, w ramach „green aproach” analizy farmaceutycznej. Ma to szczególne znaczenie wobec możliwości wykorzystania tych metod w postępowaniach analitycznych, koniecznych do oceny trwałości substancji leczniczych, angażujących znaczną

liczbę pomiarów analitycznych oraz dedykowanych analizie labilnych substancji farmaceutycznych [35].

W efekcie przeprowadzonych badań trwałości najnowszych analogów penemu możliwe było:

- zbadanie kinetyki rozkładu analogów przeznaczonych do podawania pozajelitowego – dorypenemu i biapenemu w roztworach wodnych, w efekcie wyznaczenia obserwowanych stałych reakcji rozkładu w warunkach ogólnej i specyficznej katalizy kwasowo-zasadowej, katalitycznych stałych rozkładu badanych analogów, reakcji cząstkowych, stanowiących o przebiegu rozkładu w badanych zakresach pH oraz zależności $\log k_{pH} = f(pH)$,
- wyznaczenie kinetyki rozkładu analogów w fazie stałej, gdzie zbadano podatność na rozkład dorypenemu, biapenemu, faropenemu i tebipenemu piwoksylu i opisano odpowiednimi równaniami kinetycznymi. Wyznaczono obserwowane stałe szybkości reakcji rozkładu wybranych analogów w warunkach termolizy, w suchym powietrzu oraz w atmosferze podwyższonej wilgotności względnej i dokonanie analiz termodynamicznych rozkładu wybranych związków,
- zdefiniowanie zależności pomiędzy budową układu bicyklicznego zawierającego strukturę β -laktamową (analogi karbapenemu vs analogi tiopenemu) a trwałością badanych analogów w roztworach wodnych i fazie stałej,
- wyznaczenie wpływu budowy podstawnika przy C-3 na trwałość badanych analogów karbapenemu,
- zbadanie kierunków rozkładu poszczególnych analogów w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych, z zastosowaniem technik separacyjnych i spektroskopowych.

Piśmiennictwo

- [1] Sader H., Gales A. Emerging strategies in infectious diseases. *Drugs*, **2001**, 61, 553–564.
- [2] Nicolau D.P. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin. Pharmacother.*, **2008**, 9, 23–37.
- [3] Bonfiglio G., Russo G., Nicoletti, G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2002**, 11, 529–544.
- [4] Zhanel G., Wiebe R., Dally L. Thomson K., Rubistein E., Hoban D., Noreddin A., Karlowsky J. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*, **2007**, 67, 1027–1052.
- [5] Papp-Wallace K., Endimiani A., Taracila M., Bonomo R. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2011**, 55, 4943–4960.

- [6] Abbanat D., Morrow B., Bush K. New agents in development for the treatment of bacterial infections. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2008**, 8, 582–592.
- [7] Edwards J., Bett M. Carbapenems: the pinnacle of the β -lactam antibiotics or room for improvement. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2000**, 45, 1–4.
- [8] Norrby S. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2000**, 45, 5–7.
- [9] Goa K., Noble S. Panipenem/Betamipron. *Drugs*, **2003**, 63, 913–925.
- [10] Edwards S., Emmas C., Campbell, H. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr. Med. Res. Opin.*, **2005**, 21, 785–794.
- [11] Sajonz P., Natishan T., Wu Y., Williams J., Pipik B., DiMichele L., Novak T., Pitzenberger I., Dubost D., Almarsson O. Preparation, isolation, and characterization of dimeric degradation products of the 1 β -methylcarbapenem antibiotics, ertapenem. *J. Liq. Chrom. Relat. Technol.*, **2001**, 24, 2999–3015.
- [12] Mendez A. Dalomo, J., Steppe M., Schapoval, E. Stability and degradation kinetics of meropenem in powder for injection and reconstituted samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2006**, 41, 1363–1366.
- [13] Smith G.B., Dezeny G., Douglas A. Stability and kinetics of degradation of imipenem in aqueous solution. *J. Pharm. Sci.*, **1990**, 79, 732–740.
- [14] Berthoin K., Duff C.S., Marchand-Brynaert J., Carryn S., Tulkens P.M. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2010**, 7, 1073–1075.
- [15] Zając M., Cielecka-Piontek J., Jelińska A. Stability of ertapenem in aqueous solutions. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2007, 43, 445–449.
- [16] Ito N., Suzuki M., Kusai A., Takayama K. Effect of initial concentration on stability of panipenem in aqueous solution. *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, 53, 323–327.
- [17] Deshpande A.D., Baheti K. G., Chatterjee N.R. Degradation of β -lactam antibiotics. *Curr. Scien.*, **2004**, 87, 1684–1695.
- [18] Tanaka S., Matsui H., Kasai M., Kunishiro K., Kakeya N., Shirahase H. Novel prodrugs of meropenem with two lipophilic promoieties: synthesis and pharmacokinetics, *J. Antibiot.*, **2011**, 64(3) 233–242.

- [19] Cielecka-Piontek J., Zając M., Jelińska A. A comparison of the stability of ertapenem and meropenem in pharmaceutical preparations in solid state. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2008**, 46, 52–57.
- [20] Alvarez-Lerma F., Grau S., Ferrendez O. Characteristics of doripenem: a new broad-spectrum antibiotic. *Drug Des Devel Ther.* **2009**; 3, 173–190.
- [21] Chahine E., Ferill M., Poulakos M. Doripenem: A new carbapenem antibiotic. *Am J Health-Syst Pharm.* **2010**; 67: 2015–2024.
- [22] Dedhiia H., McKnight R., Doripenem: position in clinical practice. *Expert Review of anti-infective therapy.* **2009**, 7, 507–514.
- [23] Perry C., Ibbotson T. Biapenem. *Drugs*, **2002**, 62: 2221–2234.
- [24] Schurek K., Wiebe R., Karlowsky J., Rubinstein E., Hoban J., Zhanel G. Faropenem: Review of a New Oral Penem. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.* **2007**, 5, 185–198.
- [25] Dalhoff A., Nasu T., Okamoto K. Beta-lactamase Stability of Faropenem. *Chemotherapy* **2003**, 49, 229–236.
- [26] Wexler H.M., Molitoris D., John S., Vu A., Read E.K., Finegold S.M. *In Vitro* Activities of Faropenem Against 579 Strains of Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 3669–3675.
- [27] Milatovic D., Schmitz F.J., Verhoef J., Fluit A.C. *In Vitro* Activity of Faropenem Against 5460 Clinical Bacterial Isolate from Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, 50, 293–299.
- [28] Wang Y., Bolos J., Serradeli N. Tebipenem pivoxil/tebipenem. *Drugs of the future*, **2006**. 31, 676–681.
- [29] Kato K., Shirasaka Y., Kuraoka E., Kikuchi A., Iguchi M., Suzuki H., Shibasaki S., Kurosawa T., Tamai I. Intestinal absorption mechanism of tebipenem pivoxyl, a novel oral carbapenem: involvement of human OATP family in apical membrane transport. *Mol. Pharm.*, **2010**, 7, 1747–1756.
- [30] Kishii K., Chiba N., Morozumi M., Ono A., Ida T., Ubukata K. *In vitro* activity of tebipenem, a new oral carbapenem antibiotic, against beta-lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenza*. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **2010**, 54, 3970–3973.
- [31] Xia M., Hang T., Zhang F., Li, X., Xu, X. The stability of biapenem and structural identification of impurities in aqueous solution. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2009**, 49, 937–944.

- [32] Elragehy N. A., Abdel-Moety E.M., Hassan N. Y., Rezk M. R. Stability-indicating determination of meropenem in presence of its degradation product. *Talanta*, **2008**, 77, 28–32.
- [33] Hassan N., Abdel-Moety E., Elragehy, N., Rezk, M. Selective determination of ertapenem in the presence of its degradation product. *Spectrochimica Acta Part A*, **2009**, 72, 915–921 .
- [34] ICH, *Stability testing of new drug substances and products*. In: *Proceedings of International Conference on Harmonization*. IFPMA, Geneva, **2000**.
- [35] Bakshi M.; Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods—critical review. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2002**, 28, 1011–1040.

4. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

4.1. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA

Dorobek naukowy przed uzyskaniem tytułu doktora			
	Liczba	Punktacja IF	Punktacja KBN/MNiSZW
Prace oryginalne	7	5,95	74
Biogramy	1	-	-
Rozdziały/monografie polskojęzyczne	1	-	12
Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych	4	-	-
Streszczenia ze zjazdów krajowych	14	-	-
Sumarycznie	27	5,95	86
Dorobek naukowy po uzyskaniu tytułu doktora			
Prace oryginalne/poglądowe	33	26,226	462
Rozdziały/monografie polskojęzyczne	8	-	40
Rozdziały angielskojęzyczne	1	-	5
Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych	41	-	-
Streszczenia ze zjazdów krajowych	14	-	-
Sumarycznie	97	26,226	507
Sumarycznie (przed i po doktoracie)	124	32,176	593

- Sumaryczny *impact factor* według listy Journal Citation Reports (JCR) dla całego dorobku, zgodnie z rokiem opublikowania: **57,852**
- Sumaryczna liczba punktów KBN/MNiSZW dla całego dorobku zgodnie z rokiem opublikowania: **960**
- Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science/ Web of Scopus **142/191** (na dzień 7.08.2014)
- Indeks Hirscha według bazy Web of Science/ Web of Scopus **7/8** (na dzień 7.08.2014)

4.2. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

4.2.1. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA PRZED UZYSKANIEM STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

Po podjęciu pracy w 2002 roku w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej UMP w Poznaniu, rozpocząłam badania nad trwałością antybiotyków β -laktamowych z grupy monobaktamów – (aztreonam) i karbapenemów (ertapenem). Następnie kontynuowałam badania trwałości w odniesieniu do ertapenemu. Od 2006 roku podjęte przeze mnie badania, prowadziłam w ramach uzyskanego projektu promotorskiego MSWiN, nr NN N405 03531/2528 pt. *Badanie trwałości ertapenemu w preparacie INVANZ*. Uzyskane wyniki badań zawarłam w swojej dysertacji doktorskiej o tym samym tytule (promotor: prof. dr hab. Marianna Zająć). Równolegle kontynuowałam działalność naukową, realizowaną w obszarze badań uprzednio objętych pracą magisterską w temacie polipragmazji osób starszych, we współpracy z prof. dr hab. Katarzyną Wieczorowską-Tobis.

Wyniki badań prowadzonych przed uzyskaniem stopnia doktora opublikowałam w 3 artykułach z obszaru badań trwałości ertapenemu (M 1–3) i w 2 artykułach prezentujących tematykę badań geriatrycznych (M 4–5) o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF = 5,95 (punktacja KBN = 86). Powyższe wyniki były również prezentowane w postaci 18 plakatów na konferencjach naukowych.

W 2008 roku uczestniczyłam w opracowywaniu monografii farmakopealnych do VI i VII wydania Farmakopei Polskiej (T. 1–3) jako specjalista współpracujący z Komisją Farmakopei Polskiej. Przygotowałam 32 polskojęzyczne monografie szczegółowe (Załącznik 6).

4.2.2. DZIAŁAŁOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA PO UZYSKANIU STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

Po uzyskaniu stopnia doktora równolegle do badań przedstawionych w ramach rozprawy habilitacyjnej, współuczestniczyłam (A-C)/współuczestniczę (D-G) także w obszarach badań dotyczących:

- A. trwałości chemicznej pochodnych daunorubicyny o potwierdzonym działaniu przeciwnowotworowym,
- B. wpływu czynników fizykochemicznych na trwałość pochodnych cefemu w roztworach wodnych i w fazie stałej,
- C. zgodności (*compatibility studies*), trwałości oraz aktywności mikrobiologicznej układu meropenem - kwas klawulanowy,
- D. polimorfizmu aktywnych substancji farmaceutycznych w odniesieniu do oceny ich reaktywności i trwałości chemicznej,
- E. otrzymywania i badania fizykochemicznych właściwości kompleksów cyklodekstryna - labilna substancja biologicznie czynna jako potencjalnych układów stabilizujących,
- F. charakterystyki oddziaływań substancja lecznicza- substancja pomocnicza w aspekcie badań trwałości i zgodności,
- G. badaniu mechanizmu rozdziału chiralnego nowych pochodnych oksazolidynonów.

A. *Badania trwałości chemicznej pochodnych daunorubicyny o potwierdzonym działaniu przeciwnowotworowym*

Przedmiotem badań trwałości chemicznej, w których współuczestniczyłam były antybiotyki antracyklinowe - pochodne daunorubicyny, dopuszczone do obrotu w lecznictwie (daunorubicyna, doksorubicyna, epidoksorubicyna) oraz pochodne modyfikowane chemicznie daunorubicyny: (DD-1; [(N-morfolino)metyleno]pochodna), (DD-2; [(N-pirolidyno)metyleno]pochodna), (DD-3; [(N-piperydino)-metyleno]-pochodna) i (DD-4; [(N-heksahydrazepin-1-ylo)metyleno]-pochodna), w przypadku których wykazano aktywność biologiczną oraz korzystniejsze właściwości istotne z punktu widzenia efektywniejszej i bezpieczniejszej farmakoterapii. Substancje do badań zostały zsyntetyzowane w Instytucie Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie. Badania były prowadzone we współpracy z prof. dr hab. Anną Jelińską i prof. dr hab. Ireną Oszczapowicz.

Kolejne etapy niniejszych badań obejmowały:

- opracowanie metod analitycznych odpowiednich do oceny zmian stężeń pochodnych daunorubicyny w fazie stałej oraz w roztworach wodnych (M-6),
- badania trwałości pochodnych daunorubicyny dopuszczonych do obrotu (M-7),
- badania trwałości nowych pochodnych daunorubicyny DD-(1–4), o potwierdzonym działaniu przeciwnowotworowym w roztworach wodnych (M 8–11),
- badania trwałości nowych pochodnych daunorubicyny o potwierdzonym działaniu przeciwnowotworowym w płynach infuzyjnych (M–12),
- badania trwałości nowych pochodnych daunorubicyny, dopuszczonych do obrotu w fazie stałej (M–13),
- badania wpływu światła na trwałość nowych pochodnych daunorubicyny o potwierdzonym działaniu przeciwnowotworowym (M–14),
- ocenę możliwości sterylizacji radiacyjnej pochodnych daunorubicyny dopuszczonych do obrotu (M–15).

B. Badania wpływu czynników fizykochemicznych na trwałość pochodnych cefemu w roztworach wodnych i w fazie stałej

Badania nad cefalosporynami, w których współuczestniczę, są prowadzone we współpracy z dr Przemysławem Zalewskim z KiZ Chemii Farmaceutycznej UMP. Dotyczą opracowania metod analitycznych, oceny jakości i trwałości siarczanu cefoseliny, piwoksylu cefkapemu, chlorowodorku cefozopramu oraz siarczanu cefpiromu.

Do identyfikacji badanych pochodnych cefemu zostały opracowane procedury badań z zastosowaniem metod spektroskopowych: UV, FT-IR i spektroskopii Ramana. Do oceny zmian stężenia analogów cefemu i wyznaczenia parametrów kinetycznych reakcji rozkładu opracowano metody HPLC-DAD. Dla wszystkich opracowanych metod chromatograficznych uzyskano wymagane wartości parametrów walidacyjnych. Dotychczasowe badania prowadzone w obszarze badania trwałości w roztworach wodnych, skoncentrowane były na kompleksowej ocenie kinetyki rozkładu siarczanu cefoseliny. Badania trwałości siarczanu cefoseliny, piwoksylu cefkapemu, chlorowodorku cefozopramu oraz siarczanu cefpiromu w fazie stałej wykazały, że podwyższona wilgotność względna jest kluczowym czynnikiem rozkładu. Nie powstawały produkty rozkładu, zawierające struktury z otwartym pierścieniem β -laktamowym. Identyfikacja produktów degradacji badanych analogów cefemu w oparciu o wyniki badań HPLC-MS/MS, FT-IR oraz spektroskopii Ramana, wskazały kierunki wpływu

działających czynników fizykochemicznych na rozpad badanych leków. Aktualnie prowadzone badania mikrobiologiczne, w odniesieniu do aktywności bakteriobójczej produktów powstających w wyniku rozkładu badanych cefalosporyn wykluczyły ich aktywność przeciwbakteryjną.

Wpływ temperatury na trwałość badanych analogów cefemu w fazie stałej, opisano równaniem Arrheniusa. Wyznaczone różne parametry termodynamiczne sugerują, że warunki badań stresowych wpływają nie tylko na szybkość reakcji rozkładu, ale także na mechanizm reakcji rozkładu badanych analogów cefemu. Rozszerzenie badań trwałości o wpływ promieniowania jonizującego na trwałość pochodnych cefemu, pozwoliło na ocenę możliwości zastosowania sterylizacji radiacyjnej jako alternatywnej metody wyjaławiania badanych antybiotyków, przeznaczonych do podania pozajelitowego (M 16–22, R 1,3).

C. Badania zgodności (compatibility studies), trwałości oraz aktywności mikrobiologicznej układu meropenem - kwas klawulanowy

Celem badań była ocena trwałości oraz zgodności układu meropenem – kwas klawulanowy w kontekście badań preformulacyjnych, zmierzających do opracowania nowej postaci leku, zawierającej wybrany analog karbapenemu oraz inhibitor β -laktamaz, przeznaczonej do leczenia pacjentów populacji pediatrycznej (wiek > 5 r.ż.).

Te badania były prowadzone we współpracy z podmiotem gospodarczym. Kolejne fazy badań obejmowały:

- opracowanie metod analitycznych odpowiednich do identyfikacji meropenemu i kwasu klawulanowego (M–23),
- badania zgodności i efektywności aktywności przeciwbakteryjnej, meropenemu i kwasu klawulanowego w roztworach (M–24),
- charakterystykę oddziaływania meropenemu i kwasu klawulanowego z substancjami pomocniczymi, wykorzystanymi w technologii form suchych - tabletek (M 25–27),
- opracowanie formulacji pediatrycznej, zawierającej wybrany analog karbapenemu z inhibitorem β -laktamaz, przeznaczonej do leczenia pacjentów populacji pediatrycznej, wybór opakowania handlowego i ocenę jego wpływu na trwałość opracowanych formulacji pediatrycznych,
- badania trwałości otrzymanych formulacji pediatrycznych.

D. Badanie polimorfizmu aktywnych substancji farmaceutycznych w odniesieniu do oceny ich reaktywności i trwałości chemicznej

Celem aktualnie prowadzonych badań jest ocena wpływu zjawiska polimorfizmu substancji leczniczych na ich trwałość i reaktywność chemiczną wybranych leków. W pierwszym etapie badań charakteryzowane są struktury możliwych polimorfów substancji leczniczych z różnych grup terapeutycznych. Oszacowana jest ich stabilność termodynamiczna oraz wyznaczona konwersja wzajemnych przejść dla polimorfów: cefuroksymu aksetylu, ibuprofenu, acetaminofenu. Kolejny etap to badania obejmujące ocenę wpływu obecności odmian polimorficznych na reaktywność i trwałość chemiczną w układach polimorf-substancja pomocnicza w układach proszkowych i skompaktowanych, w warunkach ekspozycji na czynniki badań stresowych (temperatura, wilgotność). Wsparciem dla prowadzonych badań eksperymentalnych są obliczenia kwantowo-chemiczne, bazujące na teorii funkcjonałów gęstości. Wyniki badań teoretycznych stanowią istotny etap badań poszukiwania przyczyn oraz charakterystyki zjawiska polimorfizmu badanych substancji leczniczych (R-2).

E. Otrzymywanie i badanie fizykochemicznych właściwości kompleksów cyklodekstryna - labilna substancja biologicznie czynna jako potencjalne układy stabilizujące

Celem prowadzonych badań jest stabilizacja substancji aktywnych biologicznie z cyklodekstryną poprzez tworzenie kompleksów inkluzyjnych typu "gość-gospodarz", które wykazywały podatność na rozkład w warunkach hydrolizy kwasowo-zasadowej, fotolizy, termolizy lub w obecności czynników utleniających. Podczas oceny stabilizacji labilnych substancji leczniczych, uwzględniono wpływ rodzaju cyklodekstryny użytej do kompleksowania i sposobu wytwarzania kompleksów.

Prowadzone badania pozwoliły na preparatykę kompleksów cyklodekstryn z labilnymi substancjami. Porównanie profili trwałości dla badanych substancji oraz ich kompleksów z cyklodekstrynami. Dla kompleksów cyklodekstryna-labilna substancja biologicznie czynna w roztworach wodnych została wyznaczona kinetyka tworzenia poszczególnych kompleksów. Możliwości tworzenia kompleksów „gość-gospodarz” z cyklodekstrynami oszacowano w efekcie zastosowania modelowania molekularnego. Pozwoliło to na wyznaczenie rodzajów oddziaływań pomiędzy badanym analogiem i cyklodekstryną (M-28).

F. Charakterystyka oddziaływań substancja lecznicza-substancja pomocnicza w aspekcie badań trwałości i zgodności

Badania skupiają się na ocenie oddziaływań w układach substancja lecznicza – substancja pomocnicza (API-EXP *ang. active pharmaceutical ingredient – excipient*), dla postaci proszkowych i skompaktowanych. Badania charakterystyki oddziaływań API-EXP, są prowadzone w oparciu o wyniki uzyskane metodami spektroskopowymi (XDR, FT-IR, NIR-IR, spektroskopia Ramana, NMR) i metodami termicznymi (DSC). Badania wpływu substancji pomocniczych na substancje czynną z grupy antagonistów angiotensyny, lokalnych anestetyków o budowie estrowej i pochodnych propyloaryloizopropanolu są realizowane poprzez badania rozpuszczalności, dostępności farmaceutycznej i trwałości chemicznej w fazie stałej w warunkach stresowych (podwyższona wilgotność powietrza i temperatura). Istotnym elementem prowadzonych badań jest poszukiwanie korelacji pomiędzy wynikami badań empirycznych traktujących o trwałości substancji czynnej w wybranych układach, a teoretycznymi danymi dotyczącymi różnicy energetycznej pomiędzy FMOs (*ang. Frontier Molecular Orbitals*) wyznaczonych podczas badań kwantowo-chemicznych.

G. Badanie mechanizmu rozdziału chiralnego nowych pochodnych oksazolidynonów

Celem prowadzonych badań jest rozdział chiralny nowo opracowanych kandydatów na leki z klasy oksazolidynonów oraz wyjaśnienie mechanizmów ich rozdziału chiralnego. Badania są prowadzone we współpracy z dr Katarzyną Michalską z Narodowego Instytutu Leków w Warszawie. W ramach prowadzonych prac przewidziano (1) badania tożsamości badanych pochodnych oksazolidynonów z zastosowaniem metod spektroskopowych, rozpraszania ramanowskiego i spektroskopii NMR, (2) opracowanie zasad chiralnego rozdziału nowych pochodnych oksazolidynonów za pomocą cyklodekstryn obdarzonych ładunkiem (CCDs), (3) badanie przemian konformacyjnych i określenie właściwości chiralooptycznych nowych pochodnych poprzez zastosowanie widma elektronowego dichroizmu kołowego, (4) określenie stechiometrii oraz wyznaczenie stałych wiązania wybranych kompleksów inkluzyjnych (5) zastosowanie teoretycznego podejścia w celu wyjaśnienia oddziaływań chiralnych, nowych pochodnych oksazolidynonów z wybranymi CCDs.

Zestawienie publikacji (M) i rozdziałów w książkach (R) przedstawiono w załączniku 6a.

5. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

- 2006–2008 **Projekt promotorski MSWiN, nr N N 405 03531/2528**
Badanie trwałości ertapenemu w preparacie INVANZ
Główny wykonawca
- 2008–2011 **Projekt własny MSWiN, nr N N405 179535**
Ocena trwałości nowych pochodnych daunorubicyny o potwierdzonym działaniu przeciwnowotworowym
Główny wykonawca
- 2011–2014 **Projekt własny MSWiN, nr N N405 683040**
Badania trwałości nowych analogów β -laktamowych antybiotyków
Kierownik projektu i wykonawca
- 2012–2013 **Projekt VENTURES 2011.08/07 Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej**
Opracowanie pierwszej, doustnej, pediatrycznej formulacji meropenemu
Opiekun naukowy projektu
- 2013–2016 **Projekt „Diamentowy Grant” DI2012 024342 Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego**
Otrzymanie i badanie fizykochemiczne kompleksów cyklodekstryna - labilna substancja biologicznie czynna jako potencjalnych układów stabilizujących
Opiekun naukowy projektu
- 2014 – 2017 **Projekt SONATA Narodowego Centrum Nauki UMO-2013/09/D/NZ7/02525**
Badanie polimorfizmu aktywnych substancji farmaceutycznych w odniesieniu do oceny ich reaktywności i trwałości chemicznej
Kierownik projektu i wykonawca
- 2014 – 2017 **Projekt PRELUDIUM Narodowego Centrum Nauki UMO-2013/09/N/NZ7/01479**
Charakterystyka oddziaływań substancja lecznicza-substancja pomocnicza w aspekcie badań trwałości i zgodności
Opiekun naukowy projektu
- 2014 – 2017 **Projekt SONATA Narodowego Centrum Nauki DEC-2013/11/D/NZ7/01230**
Badanie mechanizmu rozdziału chiralnego nowych pochodnych oksazolidynonów
Wykonawca projektu (projekt realizowany we współpracy z Narodowym Instytutem Leków, kierownik projektu dr Katarzyna Michalska)

6. STAŻE I SZKOLENIA W KRAJOWYCH I ZAGRANICZNYCH OŚRODKACH NAUKOWO-BADAWCZYCH

- Staż „Staż sukcesem naukowca” (II edycja) organizowany przez Poznański Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości, współfinansowany z środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, Działanie 4.1. Kapitał ludzki (Narodowa strategia spójności) (wrzesień 2012 – marzec 2013 r., 6 miesięcy)
- Staż „Staż sukcesem naukowca” organizowany przez Poznański Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości, współfinansowany z środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, Działanie 4.1. Kapitał ludzki (Narodowa strategia spójności) (wrzesień 2011 – luty 2012 r., 6 miesięcy)
- Staż naukowy w University College of London, Department of Chemistry (prof. Peter Coveney), kwiecień (21 kwietnia – 6 maj 2012 r., 2 tygodnie)
- Staż "Kluczowy stażysta" organizowany przez Poznański Akademicki Inkubator Przedsiębiorczości współfinansowany z środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, Działanie 4.1. Kapitał ludzki (Narodowa strategia spójności) (maj 2012 – wrzesień 2012 r., 5 miesięcy)
- Staż "Naukowiec w biznesie - staże pracowników naukowych w przedsiębiorstwach", przygotowany przez Miasto Poznań, w ramach Programu Wspierania Projektów Innowacyjnych (PWPI), współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, Priorytet VIII: Regionalne kadry gospodarki, Działanie 8.2. Transfer wiedzy, Poddziałanie: 8.2.1: Wsparcie dla współpracy sfery nauki i przedsiębiorstw (lipiec-sierpień 2011 r., 2 miesiące)
- Warsztaty “Recent developments in SFC-MS/MS” organizowane w ramach 10th International Symposium on Drug Analysis i 25th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 22 czerwca, 2014 r., Liege, Belgia
- Szkolenie “*Naukowiec w biznesie – cykl szkoleniowo-warsztatowy dla pracowników sektora B + R*” realizowany przez INVESTIN sp. z o.o. i Assign Clinical Research sp. z o.o., 42 godzin, Poznań, 2013 r.
- Warsztaty biznesowo-naukowe “*Naukowiec w biznesie – cykl szkoleniowo-warsztatowy dla pracowników sektora B + R*” realizowany przez INVESTIN sp. z o.o. i Assign Clinical Research sp. z o.o., 14-16 września, Warszawa, 2013 r.
- Szkolenie z zakresu “*Ochrona własności intelektualnej oraz transfer wiedzy*” w wymiarze 24 godzin, kwiecień 2012 r.
- Szkolenie z zakresu “*Komercjalizacja wiedzy oraz ochrona własności intelektualnej*” w wymiarze 24 godzin, lipiec 2012 r.

- Szkolenie z zakresu „Komercjalizacja nauki i transferu wiedzy z ośrodków naukowych do sektora gospodarczego”, 8 godzin (lipiec 2012 r.)
- Kurs "Recent developments in pharmaceutical and biopharmaceutical analysis" organizowanym przez Hungarian Society For Separation Sciences, 19 – 23 czerwiec, 2011 r., Budapeszt, Węgry
- Kurs Przygotowania Pedagogicznego, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, w wymiarze 320 h (1998 r.)

7. OPIEKA NA STUDENTAMI

Od 2008 roku jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego „*Chemia Leków*” działającego przy KiZ Chemii Farmaceutycznej. Przez ten okres w SKN „*Chemia Leków*” pod moją opieką badania naukowe prowadzili studenci z III-VI roku studiów Wydziału Farmaceutycznego. W ramach działalności Koła Naukowego były/są realizowane dwa projekty studenckie przyznane przez Studenckie Towarzystwo Naukowe.

Najważniejsze osiągnięcia studentów z SKN „*Chemia Leków*”, uzyskane za prezentację wyników badań naukowych, realizowane pod moją opieką:

- I miejsce podczas X Intercontinental Congress of Young Medical Scientists organizowanego przez IFMSA & Student Scientific Society w kategorii farmacja (Poznań, 2010 r.),
- I miejsce podczas XI Intercontinental Congress of Young Medical Scientists organizowanego przez IFMSA & Student Scientific Society w kategorii farmacja (Poznań, 2011 r.),
- Wyróżnienie podczas 3rd International Students' Scientific Conference of Young Researchers (Wrocław, 2013 r.).

8. UDZIAŁ W KOMITETACH ORGANIZACYJNYCH KONFERENCJI

- Członek Komitetu Organizacyjnego 3th International Conference „*Facilitating dialogue between business and academia*” Bioconnect 2013 r., Poznań
- Członek Komitetu Organizacyjnego 2th International Conference „*Business meets sciences to cooperate in current topics*” Bioconnect 2012 r., Poznań
- Członek Komitetu Organizacyjnego Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej „*Postęp w ocenie jakości substancji i produktów leczniczych*”, 2010 r., Poznań

- Członek Komitetu Organizacyjnego Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej, „Osiągnięcia w chemii leków” 2007 r., Poznań

9. CZŁONKOWSTWO W MIEDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH ORGANIZACJACH LUB TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

- Society for Applied Spectroscopy
- Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

10. UDZIAŁ W ZESPOŁACH EKSPERCKICH I KONKURSOWYCH

- Recenzent Narodowego Centrum Badań i Rozwoju
 - ✓ projektów w programie Operacyjnym Innowacyjnej Gospodarki, działanie 1.3. Wsparcie projektów B+ R na rzecz przedsiębiorców realizowanych przez jednostki naukowe,
 - ✓ programu Innotech,
 - ✓ Programu Badań Stosowanych,
- Recenzent Polskiej Agencji Rozwoju Przedsiębiorczości
 - ✓ projektów w programie Innowacyjna Gospodarka, działanie 4.1., Pilotaż: Wsparcie na pierwsze wdrożenie wynalazku w ramach osi priorytetowej 4 Inwestycje w innowacyjne przedsięwzięcia,
 - ✓ projektów w programie Innowacyjna Gospodarka, działanie 1.4., Nowe inwestycje o wysokim potencjale innowacyjności,
- Recenzent w konkursie na prezentacje badań o największym potencjale komercjalizacji podczas 3th International Conference „Facilitating dialogue between business and academia”, Bioconnect 2013 r., Poznań,
- Recenzent oraz juror XLVIII/XLIX Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich Członek Jury Konkursu Prac Magisterskich (2012, 2013).

11. RECENZJE PRAC NAUKOWYCH

Do chwili obecnej sporządziłam 34 recenzje publikacji naukowych, na rzecz takich podmiotów jak: Current Pharmaceutical Analysis /13/, Chemistry Central Journal /1/, Acta Chimica Slovenica /1/, Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques /1/, SciPharm /1/, Central European Journal of Chemistry /5/, Acta Chromatographica /2/, Current Analytical

Chemistry /2/, Drug Development and Industrial Pharmacy /1/, Future Medicine /1/, Molecules /1/, Chromatographia /4/ i BMC Microbiology /1/.

12. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA ZA DZIAŁANOŚĆ NAUKOWĄ I DYDAKTYCZNĄ

- Ukończenie studiów chemicznych z wyróżnieniem (1998 r.)
- Ukończenie studiów farmaceutycznych z wyróżnieniem (2002 r.)
- Wyróżnienie pracy magisterskiej w XXXVIII Konkursie Prac Magisterskich (2002 r.)
- Przyznanie stypendium doktorskiego i habilitacyjnego przez Radę Wydziału UMP (2007 r. i 2011 r.)
- Wyróżnienie pracy doktorskiej przez Radę Wydziału UMP (2008 r.)
- Indywidualna nagroda naukowa Rektora UMP w roku akademickim 2007/2008
- Zespołowa nagroda naukowa Rektora UMP w roku akademickim 2005/2006, 2006/2007, 2008/2009, 2009/2010, 2011/2012
- Zespołowa nagroda dydaktyczna Rektora UMP w roku akademickim 2010/2011
- Indywidualna nagroda dydaktyczna Rektora UMP w roku akademickim 2012/2013
- Wyróżnienie SKN „Koło Roku”, którego jestem opiekunem w kategorii KOŁO ROKU 2012, w Ogólnopolskim Konkursie Kół Naukowych „STRUNA”, organizowanym pod patronatem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Poznań, 7.08.2014 r.

J. Piontek