



Instytut Medycyny Pracy w Łodzi

Ocena bezpiecznego stosowania produktów bio/nanotechnologii

Bezpieczne Innowacje (Safe Innovation)

- **Bezpieczne Innowacje** to koncepcja działań prewencyjnych w kontekście oceny ryzyka dla zdrowia ludzi i środowiska. Zakłada że przy wprowadzaniu innowacyjnych technologii/produktów należy na bardzo wczesnym etapie ich rozwoju dokonać oceny zagrożeń i ryzyka dla zdrowia uwzględniając cały cykl „życia” produktu/technologii.

Safe innovation is a preventive conceptual method within the context of risk reduction. Safe innovation is the integration of hazard identification and risk assessment methods early in the design process (preferably premarket – stage) of bio/nanomaterials to eliminate or minimise the safety and health risks in the different stages of the lifecycle of bio/nanomaterials. It is „precautionary approach”

- Koncepcja ta przewija się w całym szeregu dokumentów (Opinii, Dyrektyw, Regulacji itp.) Unii Europejskiej. Mocno jest wyrażona w Programie „Horyzont 2020”

Zakład Toksykologii i Kancerogenezy



Testy wykonywane
zgodnie z GLP

- Toksyczność ogólna
- Cytotoksyczność
- Mutagenność
- Chemia analityczna i kliniczna

Laboratorium Badań Produktów Leczniczych i Weterynaryjnych w Systemie Jakości GMP

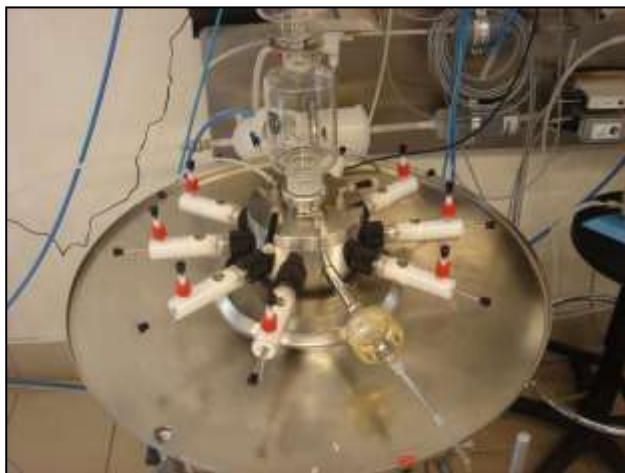
- Certyfikat GMP nr GIF-IW-400/0013_01_01/04/79/14
- Zezwolenie na Wytwarzanie Produktu Leczniczego nr GIF-IW-400/0013/01/484/ZW192/14



Badania wykonywane są zgodnie z:

- aktualnym ustawodawstwem Unii Europejskiej i Rzeczypospolitej Polskiej
- aktualną Farmakopeą Europejską 8.0 oraz Farmakopeą Polską X
- zharmonizowanymi Normami ISO

Pracownia Oceny Toksyczności



Myszy narażane drogą donosową w systemie do ekspozycji inhalacyjnej (TSE-Systems)

Pracownia Oceny Toksyczności



Przystawka do generowania zawiesiny nanomateriałów w powietrzu (TSE-Systems)

Pracownia Oceny Toksyczności



Przystawka do generowania zawiesiny **pyłów w powietrzu** (TSE-Systems)

Pracownia Oceny Toksyczności



Pomieszczenie dla zwierząt i pokój sekcyjny



Badanie toksyczności, zgodnie z systemem zapewnienia jakości Good Laboratory Practice (GLP) i /lub Normą PN-EN ISO 10993-11:2009:

- Ostra
- Dawki powtarzanej (28-dni)
- Podchroniczna
 - Działanie teratogenne, wpływ na rozrodczość i rozwój postnatalny
 - Działanie neurotoksyczne
 - Działanie drażniące na skórę i oko
 - Ocena toksykokinetyki, określenie profilu metabolicznego



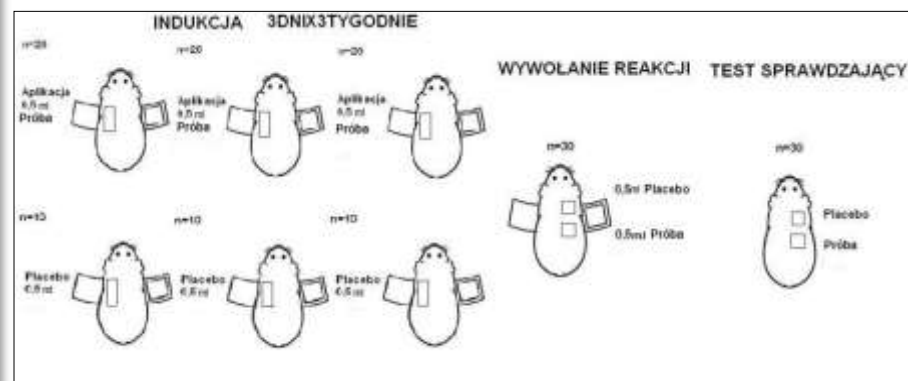
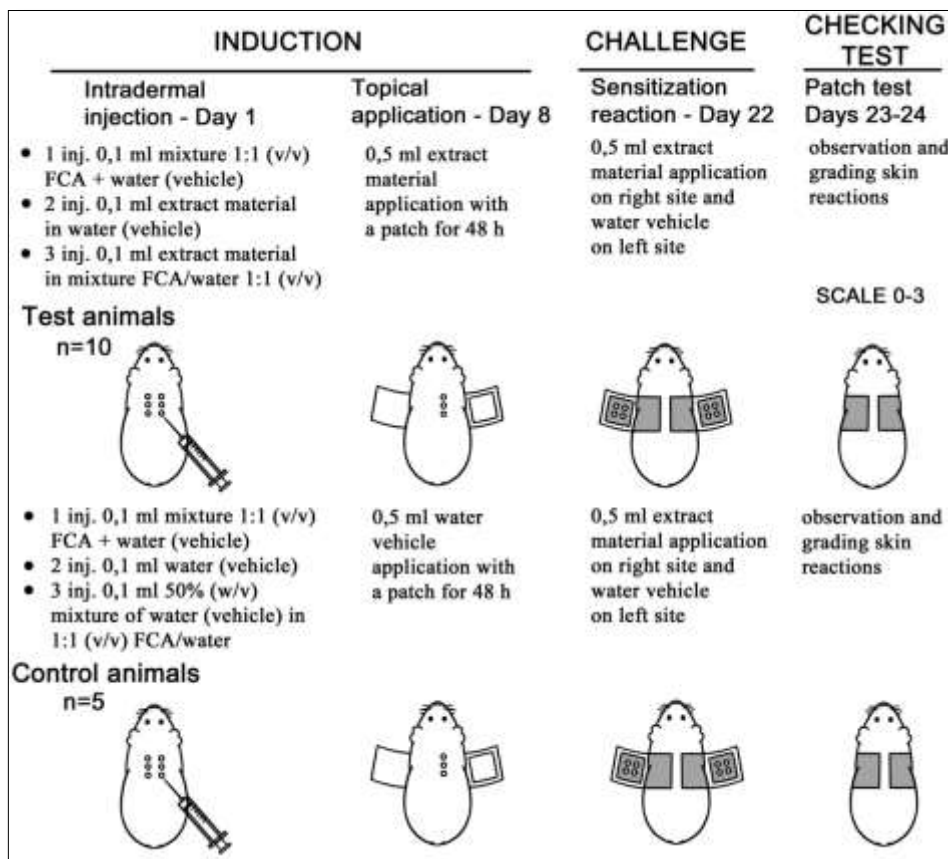
Drogi podania:

- Dożołądkowa
- Dermalna
- Dożylna
- Inhalacyjna
- Dootrzewnowa



Badanie działania uczulającego, zgodnie z GLP i/lub Normą PN-EN ISO 10993-10:2015, w testach:

- Buehlera
- Maksymalizacji Magnussona i Kligmana





INSTYTUT MEDYCYNY PRACY IM. PROF. J. NOFERA



**Laboratorium Badań Produktów Leczniczych
i Weterynaryjnych w Systemie Jakości GMP**
Kierownik Zakładu
dr n. med. Joanna Piasecka-Zelga



Laboratorium Badań Produktów Leczniczych i Weterynaryjnych w Systemie Jakości GMP

Kierownik Zakładu: dr n. med. Joanna Piasecka-Zelga

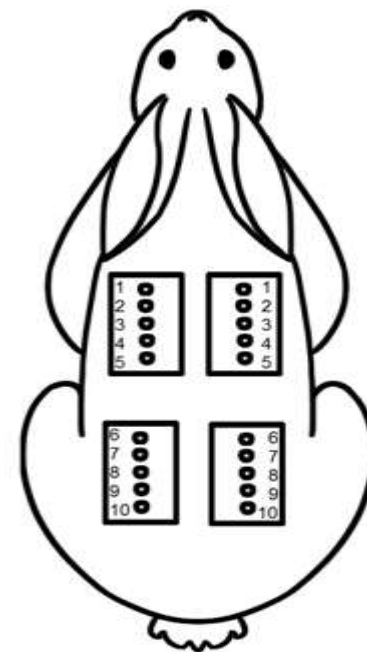
Prowadzone badania:

- Badanie jałowości zgodnie z wymaganiami FP 8.0
- Badanie czystości mikrobiologicznej zgodnie z wymaganiami FP 8.0
- Badania chemiczne oraz zanieczyszczenia wyrobów medycznych
- Badanie hemolizy zgodnie z Normą PN-EN ISO 10993-4:2009



Badania *in vivo*:

- Badanie pirogenności na królikach Imp:BN, zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej 8.0
- Badania działania drażniącego u królików Imp:BN, zgodnie z Normą PN-EN ISO 10993-10:2015
- Badanie reaktywności śródskórnej u królików Imp:BN, zgodnie z Normą PN-EN ISO 10993-10:2015



Implantacja zgodnie z Normą PN-EN ISO 10993-6:2009

Materiały badane:

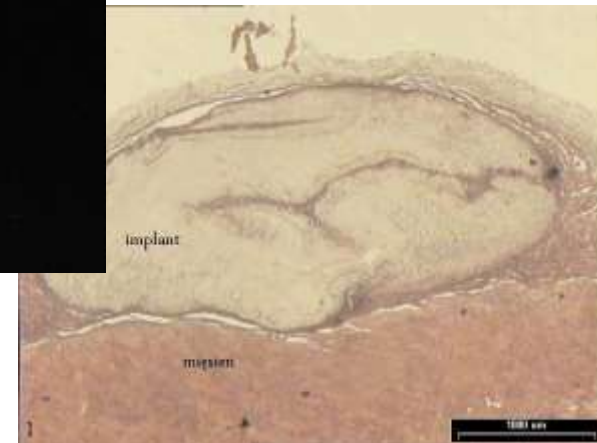
- Implanty metalowe
- Tworzywa bioresorbowalne
- Implanty ceramiczne

Miejsce umieszczenia implantu:

- Podskórnio
- Domięśniowo
- W kość
- W rzepkę

Ocena poprzez:

- Analizy biochemiczne
- Zdjęcia radiologiczne
- Histopatologię

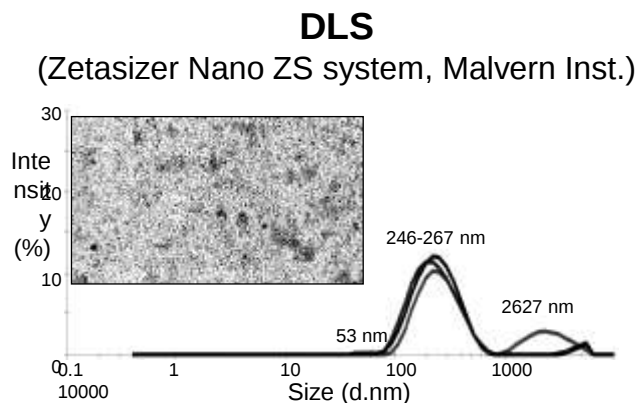


Pracownia Toksykologii Molekularnej

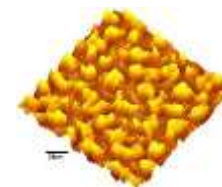
Kierownik: dr hab. Maciej Stępnik, Prof. IMP

➤ Charakterystyka fizyko-chemiczna
(we współpracy z naszymi partnerami
z UŁ i Instytutu Włókiennictwa)

- cytotoksyczność
- mutagenność
- genotoksyczność
- ekspresja genów
- transdukcja sygnału
- nanobiotoksykologia



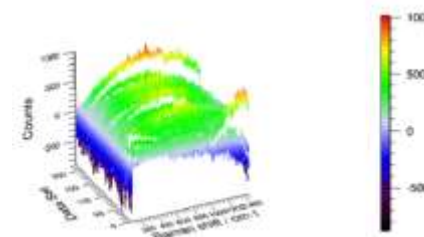
Atomic Force Microscopy
(SOLVER P47 NT-MTD)



SEM/EDS
(JSM-35C JEOL)



Raman spectroscopy
(Renishaw InVia Reflex)

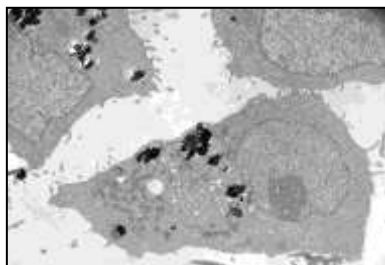


Pracownia Toksykologii Molekularnej

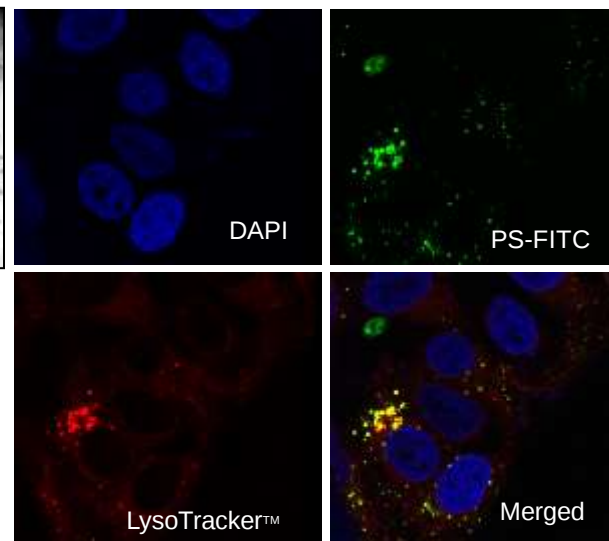
Efekty biologiczne bio/nanomateriałów:

- cytotoksyczność
- mutagenność/genotoksyczność (test kometowy, mikrojądrowy)
- ekspresja genów
- transdukcja sygnału
- stres oksydacyjny

Internalizacja nanocząstek przy użyciu TEM i fluorescencyjnie znakowanych nanocząstek przy użyciu **cytometrii przepływowej** (BD FACS Canto II) i **mikroskopii konfokalnej** (Leica SP8)



Komórki A549 narażane na nano TiO₂



Komórki A549 narażane na nanocząstki polistyrenu 50 nm znakowane FITC

Pracownia Toksykologii Molekularnej

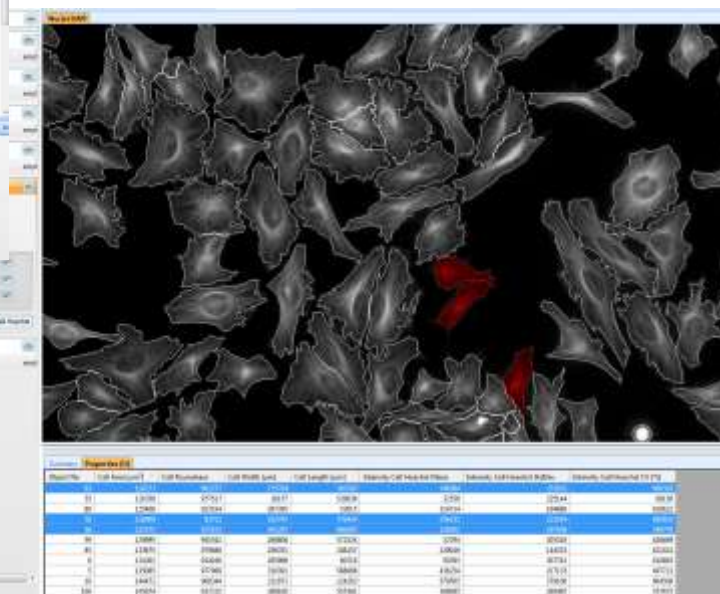
High Content Analysis – Operetta Perkin-Elmer



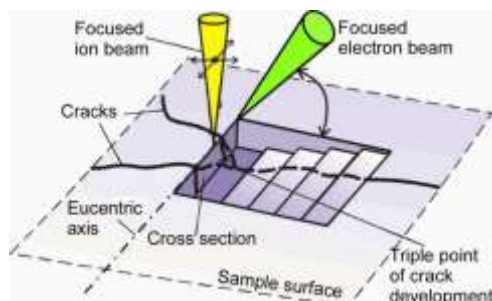
Operetta - urządzenie do wieloparametrycznej analizy obrazów:

- zautomatyzowany mikroskop wyposażony w kamerę wysokiej rozdzielczości oraz w optykę konfokalną umożliwiającą obrazowanie utrwalonych i żywych komórek
- zarejestrowane obrazy poddawane są wieloparametrycznej analizie komputerowej dzięki czemu uzyskujemy wiele informacji z pojedynczych komórek w krótkim czasie
- wykorzystywane głównie do badań przesiewowych in vitro
- dostępne liczne aplikacje (cytotoksyczność, analiza cyklu komórkowego, translokacji receptorów, itd.)

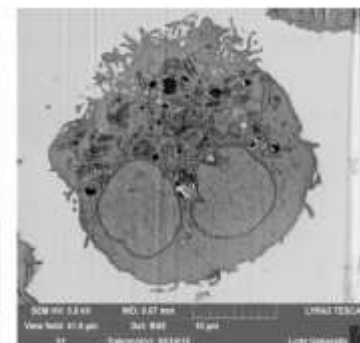
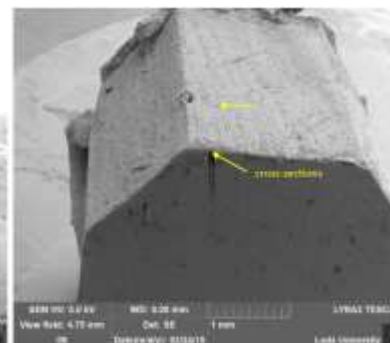
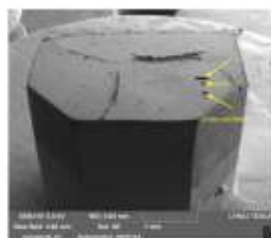
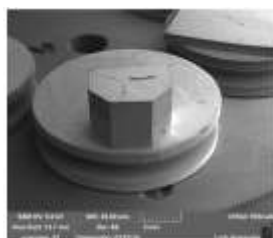
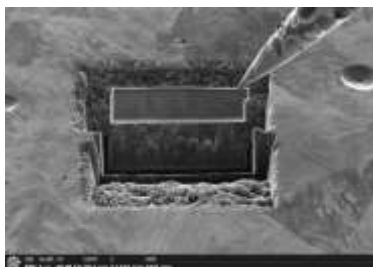




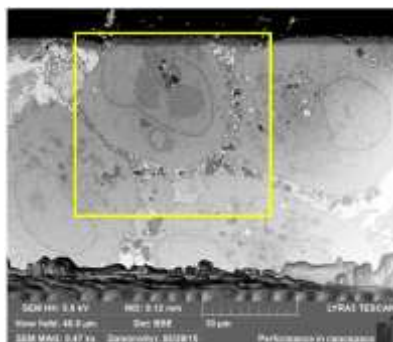
Pracownia Toksykologii Molekularnej



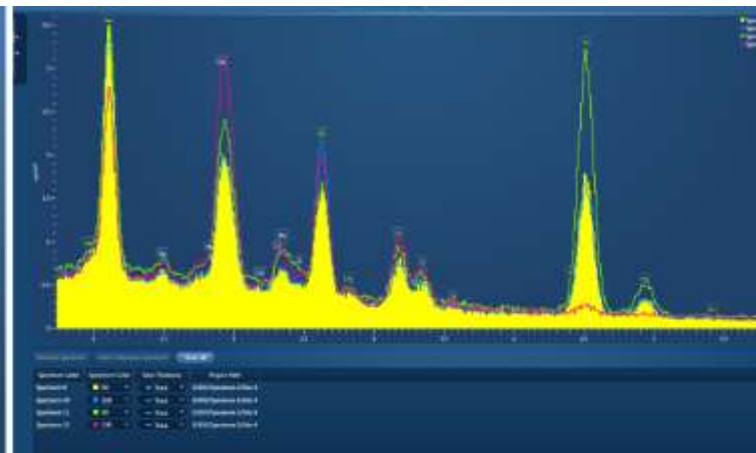
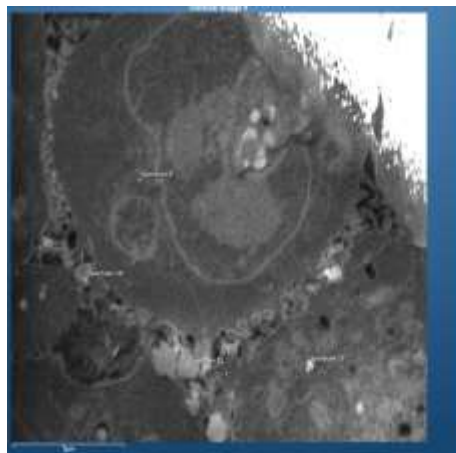
Internalizacja nanocząstek przy użyciu SEM-FIB (focused ion beam)
Analiza pierwiastkowa przy użyciu EDS (energy dispersive spectroscopy)



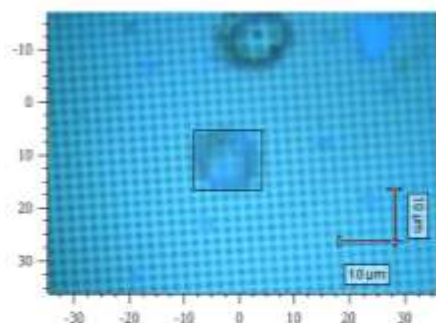
Komórki A549 narażone na nano TiO_2 , utrwalone i przygotowane w bloczku do SEM/FIB (TESCAN Lyla 3)



Analiza EDS



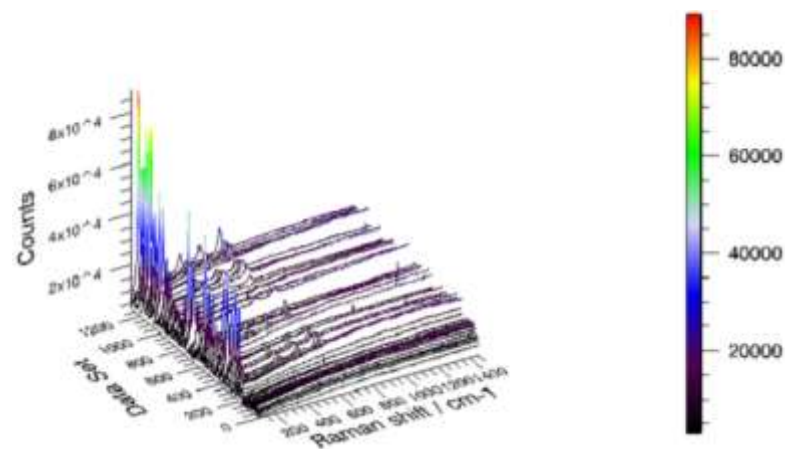
Pracownia Toksykologii Molekularnej



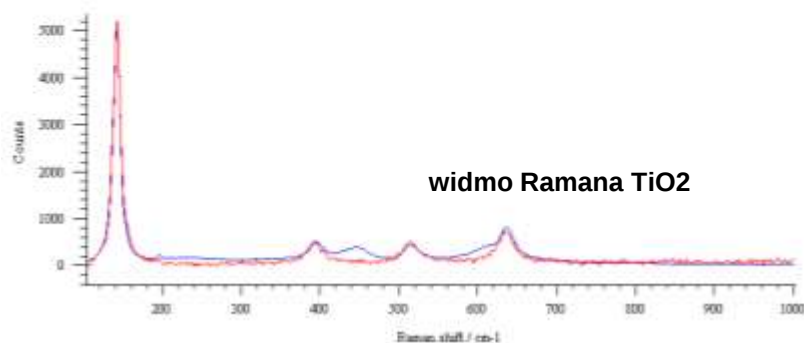
Jasne pole



Nalóżone jasne pole +
widmo Ramana



Potwierdzenie obecności TiO2 (zestaw
widm) na obszarze komórki



widmo Ramana TiO2

Pracownia Oceny Toksyczności

Kierownik: Dr Krystyna Sitarek



HPLC – High Performance Liquid Chromatography - Waters 2695 wyposażony w Waters 996 Photodiode Array Detector i Waters 2465 Electrochemical Detector



Chromatograf gazowy HP 6890 Serie *plus* z Flame Ionization Detector oraz Nitrogen Phosphorus Detector

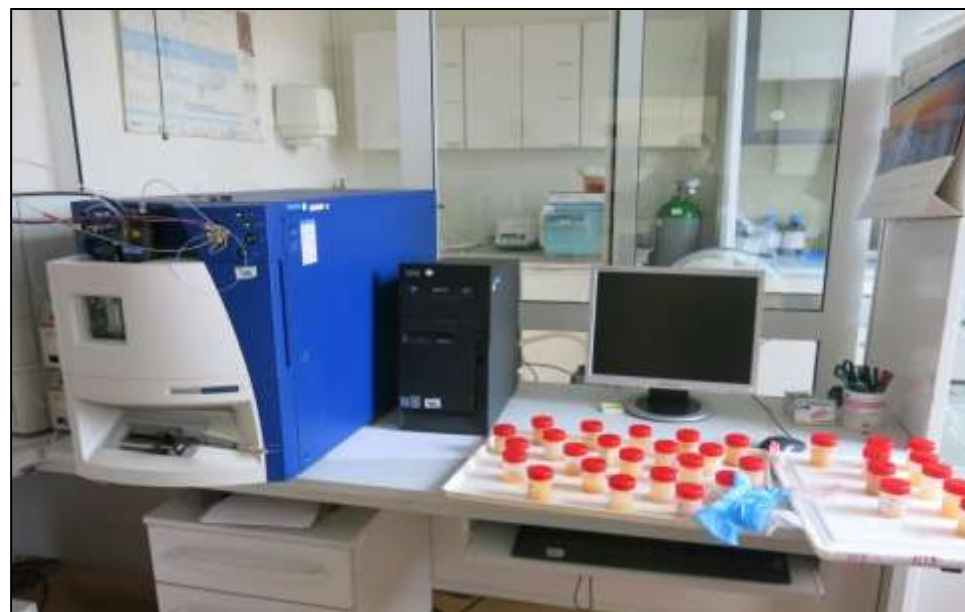


Chromatograf gazowy HP 6890N z Mass Selective Detector oraz Electron Capture Detector

Pracownia Biochemii Środowiskowej



Automatyczny system oczyszczania i frakcjonowania PowerPrep



Chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas

Pracownia Monitoringu Biologicznego

Kierownik: Dr Beata Janasik

Obszary działalności naukowej:

- Monitorowanie narażenia na metale i substancje organiczne
- Ocena zawodowego i środowiskowego narażenia na metale i substancje organiczne



High Resolution Mass Spectrometer (AutoSpec
Ultima NT, Waters)



Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer
(Elan DRC-e, Perkin Elmer)

Pracownia Monitoringu Biologicznego

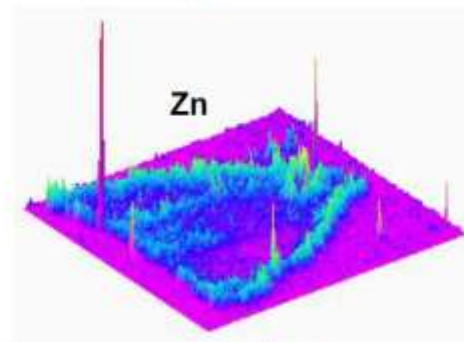
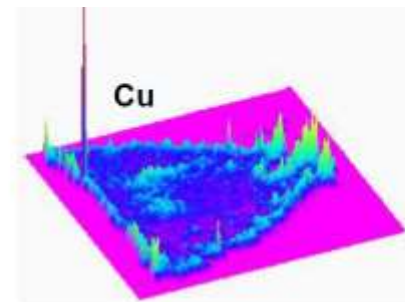
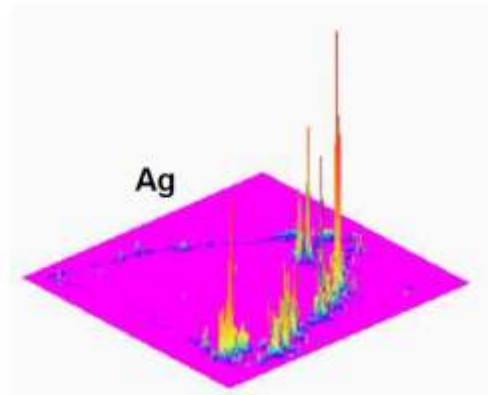
Laser Ablation-ICP-MS we współpracy z Applied Spectra, USA

Preparat skóry szczura - badanie absorpcji nanocząstek Ag przez skórę w modelu in vitro (komora Franz)

Jasne pole



Mapowanie skrawka w kierunku ^{107}Ag oraz ^{66}Zn i ^{63}Cu przy użyciu LA-ICP-MS



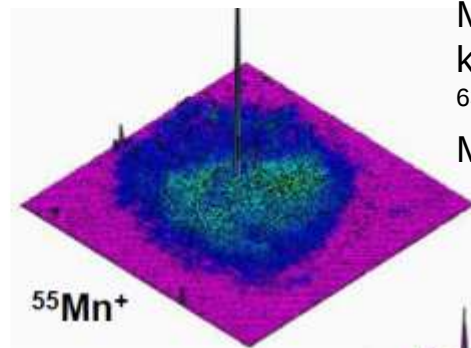
Pracownia Monitoringu Biologicznego

Laser Ablation-ICP-MS we współpracy z Applied Spectra, USA

Preparat mózgu szczura - badanie rozmieszczenia manganu po podaniu dootrzewnowym nanocząstek tlenku manganu

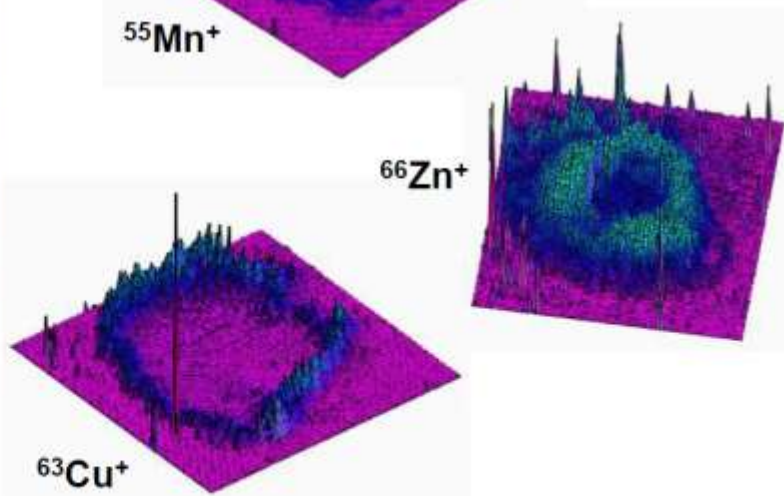


Jasne pole



$^{55}\text{Mn}^+$

Mapowanie skrawka w kierunku ^{55}Mn oraz ^{66}Zn i ^{63}Cu przy użyciu LA-ICP-MS



$^{66}\text{Zn}^+$

$^{63}\text{Cu}^+$



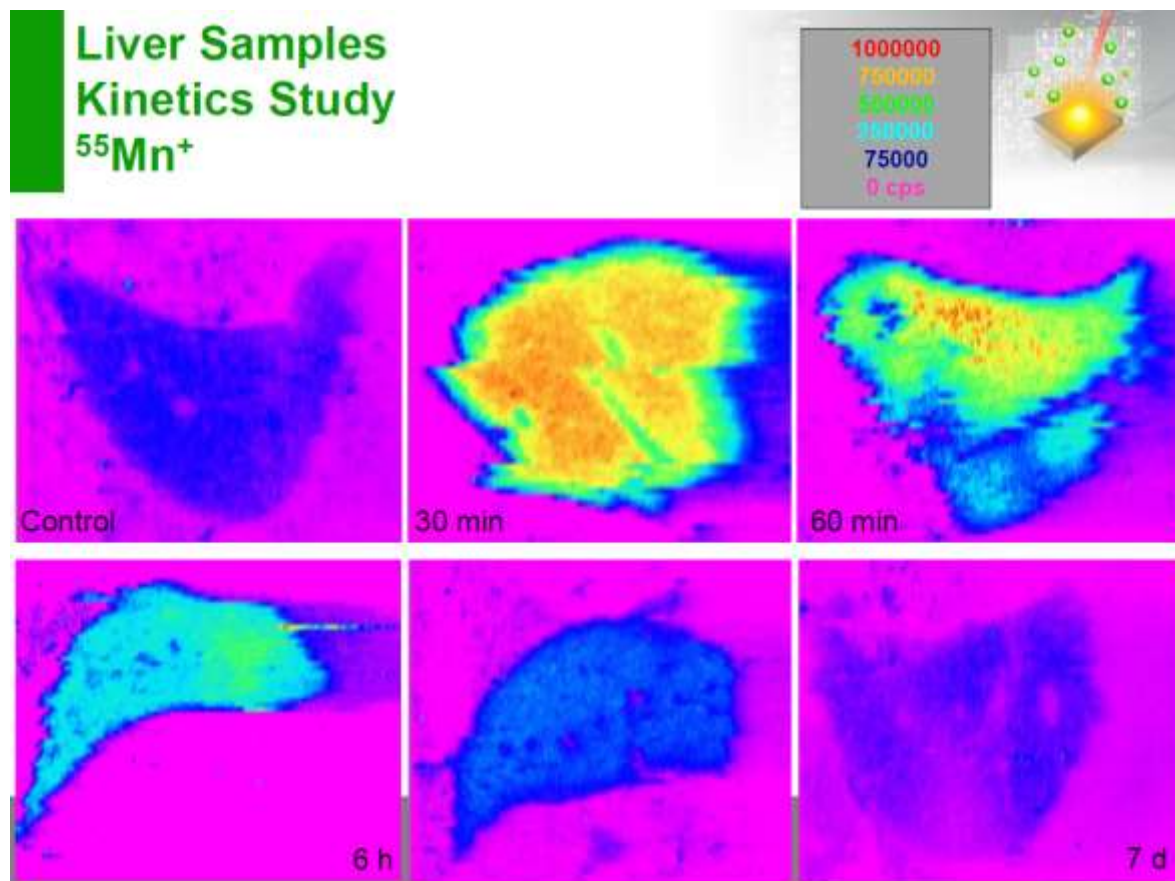
APPLIED SPECTRA

A Laser Solutions Company

Pracownia Monitoringu Biologicznego

Laser Ablation-ICP-MS we współpracy z Applied Spectra, USA

Preparat wątroby szczura - badanie rozmieszczenia manganu po podaniu dootrzewnowym nanocząstek tlenku manganu



Mapowanie skrawka w kierunku ^{55}Mn przy użyciu LA-ICP-MS
Wątroba pobrana od zwierząt po 0.5, 1, 6, 24 i 168 godz od podania nanoMn

Pracownia Genetyki Molekularnej i Epigenetyki

Kierownik: Dr hab. Edyta Reszka, Prof. NIOM

Obszary działalności naukowej:

- Predyspozycja genetyczna do rozwoju nowotworów
- Konstytutywna ekspresja genów w leukocytach krwi obwodowej
- Regulacja epigenetyczna procesów kancerogenezy przy użyciu ilościowej i jakościowej oceny metylacji DNA, analizy microRNA, ekspresji genów, genotypowania i analizy mutacji
- Epigenetyczna kontrola ekspresji genów (selenobiałka, metabolizm ksenobiotyków, itd.)
- Wpływ diety i czynników środowiska na ekspresję mRNA i metylację DNA



System do średnio i wysokoprzepustowej analizy RT-PCR, QuantStudio 12K Flex

Pracownia Genetyki Molekularnej i Epigenetyki



Klasyczne termocyklery (Bio-Rad) i RT- PCR
LightCycler®96 (Roche)



System do automatycznej izolacji kwasów
nukleinowych i średnioprzepustowy homogenizator
TissueLyser II (Qiagen)



Współpraca w ramach zleceń GLP i GMP (2013-2015)

- Vyzkumny ustav organických syntez, Pardubice, Czech Republic
- Instytut Włóknienictwa w Łodzi
- Politechnika Łódzka
- Uniwersytet Wrocławski Zakład Biochemii Genetycznej
- Uniwersytet Gdański, Wydział Biologii Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka
- Instytut Przemysłu Organicznego, Pszczyna
- Albion
- Bradlin Sp z o.o.
- Celther
- KMJ Pharma Sp. z o o.
- Nespharma
- Pharmena
- Aflofarm
- Dytrych sp.z o.o.
- P.P.H. DEF-POL Sp. z o. o.
- LG Life Sciences Poland Sp. z o.o.
- Sol-Millennium Europe Sp. z o. o.
- Art-Med Przeds. Art. Medycznych
- Farmaceutyczne Przedsiębiorstwo Produkcyjno- Analityczno-Handlowe "PROLAB"
Halkiewicz i Ratajcz
- POLYPHARM S.A
- SUPROBION SP. Z O.O. Spółka komandytowa
- AXXON Sp. z o.o