

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

Dr inż. Ewa Olędzka

Autoreferat

Dokumentacja o wszczęcie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk
farmaceutycznych

Warszawa 2016

SPIS TREŚCI

1. INFORMACJE O KANDYDACIE.....	3
2. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA* WYNIKAJĄCEGO 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 ZE ZM.).....	4
2-1. WYKAZ PUBLIKACJI NAUKOWYCH STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI.....	4
2-2. ZESTAWIENIE OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH	8
3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO ORAZ OSIĄGNIĘĆ I WNIOSKÓW ZAWARTYCH W PRZEDSTAWIONYCH PRACACH.....	9
3-1. WPROWADZENIE I CEL PRACY	10
3-2. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH.....	13
3-2-1. <i>Otrzymanie alifatycznych, liniowych i rozgałęzionych homo- i kopoliestrow biomedycznych w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych estrów w obecności substancji pochodzenia naturalnego oraz syntetycznego oligomeru-6-argininy</i>	<i>13</i>
3-2-2. <i>Synteza i charakterystyka matrycy polimerowej opartej na dendrymerze peptydowym sfunkcjonalizowanym oligomerem-6-argininy i kopolimerem amfifilowym.....</i>	<i>19</i>
3-2-3. <i>Badania właściwości katalitycznych kwasów pochodzenia naturalnego jako katalizatorów polimeryzacji z otwarciem pierścienia ε-kaprolaktonu w obecności pochodnej kwasu oleinowego.....</i>	<i>21</i>
3-2-4. <i>Otrzymanie rozgałęzionych homopoliestrowych koniugatów ibuprofenu i ampiciliny jako powierzchniowych warstw polimerowych materiałów implantacyjnych.....</i>	<i>22</i>
3-2-5. <i>Otrzymanie homo- i kopoliestrowych, liniowych i rozgałęzionych koniugatów leków adrenolitycznych (prazosyny, oksprenololu i alprenololu) jako materiałów implantacyjnych lub komponentów systemów terapeutycznych.....</i>	<i>24</i>
3-2-6. <i>Określenie wpływu mikrostruktury biodegradowalnej matrycy polimerowej na ilość uwolnionej w warunkach in vitro substancji leczniczej z poliesterowego koniugatu leku przeciwnowotworowego</i>	<i>27</i>
3-2-7. <i>Podsumowanie</i>	<i>29</i>
4. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE	32
5. PLANY BADAWCZE	35
6. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA	36
6-1. WYKAZ PUBLIKACJI	36
6-2. ROZDZIAŁY W KSIĄŻKACH.....	40
6-3. UZYSKANE PATENTY	40
6-4. UDZIAŁ W WAŻNIEJSZYCH KONFERENCJACH NAUKOWYCH.....	41
6-5. KIEROWANIE PROJEKTAMI BADAWCZYMI LUB UDZIAŁ W PROJEKTACH.....	43
6-6. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA ZA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZĄ.....	44
6-7. STAŻE ZAGRANICZNE	45
6-8. KRAJOWA WSPÓŁPRACA NAUKOWA	45
6-9. CZŁONKOSTWO W KRAJOWYCH ORGANIZACJACH I TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH	45
6-10. RECENZOWANIE PUBLIKACJI W CZASOPISMACH NAUKOWYCH	46
7. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA	46
7-1. OPIEKA NAUKOWA NAD STUDENTAMI.....	46
7-2. OPIEKA NAUKOWA NAD DOKTORANTAMI W CHARAKTERZE PROMOTORA POMOCNICZEGO.....	47

1. INFORMACJE O KANDYDACIE

IMIĘ I NAZWISKO: Ewa Olędzka

POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE:

Październik 2004

doktor nauk chemicznych w zakresie chemii,
Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej,
tytuł pracy: „*Katalizatory nikłocenowe w reakcjach
oligomeryzacji i polimeryzacji acetylenów*”

Promotor pracy:

prof. dr hab. inż. Stanisław Pasynkiewicz

Recenzenci:

prof. dr hab. inż. Wincenty Skupiński,
Politechnika Warszawska

prof. dr hab. Piotr Sobota, Uniwersytet Wrocławski

Wrzesień 2000

magister inżynier technologii chemicznej,
Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej,
tytuł pracy: „*Badanie reakcji niklocenu
ze związkami litoorganicznymi w obecności
bis(trimetylosililo)acetylenu*”

Promotor pracy:

prof. dr hab. inż. Stanisław Pasynkiewicz

Czerwiec 2012

**studia podyplomowe „Biomateriały - materiały
dla medycyny”**, Akademia Górniczo-Hutnicza
w Krakowie, Wydział Inżynierii Materiałowej
i Ceramiki, Katedra Biomateriałów

INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:

Październik 2005 - obecnie

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

Wrzesień 2007 - Marzec 2009

University of Alberta, Alberta Lipid Utilization
Program, Department of Agricultural Food
and Nutritional Science, Edmonton, Kanada - staż
podoktorski

Październik 2004 - Wrzesień 2005 Instytut Inżynierii Materiałów Polimerowych i Barwników, Oddział Elastomerów i Technologii Gumy w Piastowie (dawniej Instytut Przemysłu Gumowego „STOMIL”) - adiunkt

2. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA* WYNIKAJĄCEGO 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 ZE ZM.)

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą postępowania habilitacyjnego jest cykl czternastu jednotematycznych publikacji, wydanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, zatytułowany: „**Synteza, badania strukturalne, fizykochemiczne i biologiczne oraz możliwości aplikacyjne liniowych i rozgałęzionych poliestrów zawierających substancje naturalne i ich syntetyczne analogi w makrocząsteczce**”.

2-1. WYKAZ PUBLIKACJI NAUKOWYCH STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

Impact factor (IF) publikacji naukowych podano jako: bieżący/zgodnie z rokiem ich opublikowania/z okresu ostatnich pięciu lat według bazy Web of Science z dnia 28.12.2015 r.

H-1 E. Olędzka*, M. Sobczak, W. L. Kołodziejski: „Polimery w medycynie - przegląd dotychczasowych osiągnięć” (praca przeglądowa)

Polimery 2007, 52(11-12), 795-803; IF = 0.633/1.376/0.600, MNiSzW = 27 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, napisaniu całego manuskryptu, redakcji tekstu, korekcie pracy zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach oraz korespondencji z edytorem. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-2 E. Olędzka, X. Kong, S. S. Narine*: “Synthesis and characterization of novel lipid functionalized poly(ϵ -caprolactone)s”

Journal of Applied Polymer Science 2011, 119(3), 1848-1856; doi: 10.1002/app.32898

IF = 1.768/1.289/1.662, MNiSzW = 25 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i wykonaniu syntez oraz badań fizykochemicznych produktów, analizie otrzymanych wyników i ich interpretacji, napisaniu manuskryptu, korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-3 E. Oledzka, S. S. Narine*: "Organic acids catalyzed polymerization of ϵ -caprolactone: Synthesis and characterization"

Journal of Applied Polymer Science 2011, 119(4), 1873-1882; doi: 10.1002/app.32897

IF = 1.768/1.289/1.662, MNiSzW = 25 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i wykonaniu syntez oraz badań fizykochemicznych produktów, analizie otrzymanych wyników i ich interpretacji, napisaniu manuskryptu, korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 95%.

Oświadczenie współautora w Załączniku 5.

H-4 E. Oledzka*, K. Sokolowski, M. Sobczak, W. Kolodziejski: " α -Amino acids as initiators of ϵ -caprolactone and L,L-lactide polymerization"

Polymer International 2011, 60(5), 787-793; doi: 10.1002/pi.3016

IF = 2.409/1.902/2.340, MNiSzW = 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, pomocy i nadzorze nad syntezą polimerów, udziale w interpretacji wyników badań, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-5 E. Oledzka*, D. Kaliszewska, M. Sobczak, A. Raczak, P. Nickel, W. Kolodziejski: „Synthesis and properties of a star-shaped poly(ϵ -caprolactone)-ibuprofen conjugate"

Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition 2012, 23(16), 2039-2054; doi: 10.1163/092050611X605230

IF = 1.648/1.700/1.852, MNiSzW = 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, pomocy i nadzorze nad syntezą polimerów i koniugatów polimerowych, udziale w interpretacji wyników badań, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-6 E. Oledzka*, M. Sobczak: "Polymers in the pharmaceutical applications - natural and bioactive initiators and catalysts in the synthesis of biodegradable and bioresorbable polyesters and polycarbonates" (Chapter 7)

Innovations in Biotechnology Book 2, Edytor Dr. Eddy C. Agbo, InTech, Croatia, 2012, 139-160, ISBN: 978-953-51-0096-6; doi: 10.5772/30698

IF = 0/0/0 (ilość pobrań około 13 000), MNiSzW = 0 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, napisaniu pracy (rozdziały 1, 2 (2.1; 2.2; 2.3), 3(3.2; 3.3), 4), zredagowaniu pracy, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Oświadczenie współautora w Załączniku 5.

H-7 E. Oledzka*, M. Sobczak, M. Kolakowski, B. Kraska, W. Kamysz, W. Kolodziejski: "Development of creatine and arginine-6-oligomer for the ring-opening polymerization of cyclic esters"

Macromolecular Research 2013, 21(2), 161-168; doi: 10.1007/s13233-013-1015-8

IF = 1.597/1.682/1.499, MNiSzW = 25 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, pomocy i nadzorze nad syntezą polimerów, udziale w interpretacji wyników badań, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-8 E. Oledzka*: "Synthesis of genistein-containing star-shaped homo- and copolyesters by the ring-opening polymerization"

Polymer Bulletin 2013, 70(9), 2587–2597; doi: 10.1007/s00289-013-0973-5

IF = 1.438/1.491/1.587, MNiSzW = 25 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu badań, syntezie polimerów, analizie i interpretacji wyników badań, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 100%.

H-9 E. Oledzka*, M. Sobczak, G. Nalecz-Jawecki, A. Skrzypczak, W. Kolodziejski: "Ampicillin-ester bonded branched polymers: characterization, cyto-, genotoxicity and controlled drug-release behavior"

Molecules 2014, 19(6), 7543-7556; doi: 10.3390/molecules19067543

IF = 2.416/2.416/2.791, MNiSzW = 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, wykonaniu syntezy polimerów i koniugatów polimerowych, wykonaniu badania profilu uwalniania substancji aktywnej w warunkach in vitro, analizie wyników badań i ich interpretacji, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-10 E. Oledzka, P. Horeglad, Z. Gruszczyńska, A. Plichta, G. Nałecz-Jawecki, M. Sobczak*: "Polylactide conjugates of camptothecin with different drug release abilities"

Molecules 2014, 19(12), 19460-19470; doi: 10.3390/molecules191219460

IF = 2.416/2.416/2.791, MNiSzW = 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu badań, nadzorze i pomocy nad syntezą koniugatów polimerowych, wykonaniu badania profilu uwalniania substancji aktywnej w warunkach in vitro, udziale w interpretacji wyników badań, współpracy w napisaniu manuskryptu, korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-11 E. Oledzka*, P. Sliwerska, M. Sobczak, B. Kraska, W. Kamysz, G. Nałecz-Jawecki, W. Kolodziejski: "Peptide dendrimer functionalized with amphiphilic triblock copolymers: Synthesis and characterization"

Macromolecular Chemistry and Physics 2015, 216(12), 1365-1375; doi: 10.1002/macp.201500033

IF = 2.616/2.616/2.377, MNiSzW = 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, pomocy i nadzorze nad syntezą polimerów, udziale w interpretacji wyników badań, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 55%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-12 E. Oledzka*, A. Sawicka, M. Sobczak, G. Nałecz-Jawecki, A. Skrzypczak, W. Kolodziejski: "Prazosin-conjugated matrices based on biodegradable polymers and α -amino acids-synthesis, characterization, and in vitro release study"

Molecules 2015, 20(8), 14533-14551; doi:10.3390/molecules200814533

IF = 2.416/2.416/2.791, MNiSzW = 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, pomocy i nadzorze nad syntezą polimerów, udziale w interpretacji wyników badań, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-13 E. Oledzka*, D. Pachowska, M. Sobczak, A. Lis-Cieplak, G. Nałecz-Jawecki, A. Zgadzaj, W. Kolodziejski: „Conjugation of β -adrenergic antagonist alprenolol to implantable polymer-aescin matrices for local delivery"

Polymers 2015, 7(9), 1820-1836; doi:10.3390/polym7091484

IF = 3.681/3.681/3.904, MNiSzW = 35 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, pomocy i nadzorze nad syntezą polimerów, udziale w interpretacji wyników badań, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 60%.
Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-14 E. Ołędzka*, M. Dyrka, M. Sobczak, A. Zgadzaj, G. Nalecz-Jawecki: "An alternative approach to controlled release of oxprenolol from the implantable delivery system based on biodegradable copolymer and genistein"

Journal of Macromolecular Science, Part A. Pure and Applied Chemistry 2016, 53(3), 1-8; doi: 10.1080/10601325.2015.1132915

IF = 0.809/0.809/0.837, MNiSzW = 20 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, pomocy i nadzorze nad syntezą polimerów, udziale w interpretacji wyników badań, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

*Autor do korespondencji

Sumaryczny IF = **25.644/25.084/26.697**, MNiSzW = **362 pkt**

2-2. ZESTAWIENIE OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

- Łączna liczba publikacji - 39, w tym 35 prac zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, w 14 jestem autorem korespondencyjnym
- Liczba publikacji z Listy Filadelfijskiej - 33
- 5 innych publikacji
- 1 rozdział w książce
- 2 patenty
- 29 wystąpień konferencyjnych na spotkaniach krajowych i międzynarodowych
- Sumaryczny IF (zgodnie z rokiem wydania) dla wszystkich prac: **64.809** (po uzyskaniu stopnia naukowego doktora: **59.015**)
- Sumaryczna punktacja dla wszystkich prac MNiSzW = 878 pkt

- Sumaryczny IF (zgodnie z rokiem wydania) prac stanowiących podstawę habilitacji (14 prac): **25.084**
- Suma punktów MNiSzW prac stanowiących podstawę habilitacji (14 prac): 362 pkt
- Łączna liczba cytowań (bez autocytowań) (z dnia 28.12.2015 r.) wg. bazy Web of Science - 127; wg. bazy Scopus - 137
- Indeks Hirscha: (bez autocytowań) (z dnia 28.12.2015 r.) wg. bazy Web of Science $h = 7$, wg. bazy Scopus $h = 8$

3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO ORAZ OSIĄGNIĘĆ I WNIOSKÓW ZAWARTYCH W PRZEDSTAWIONYCH PRACACH

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna pt.: „Synteza, badania strukturalne, fizykochemiczne i biologiczne oraz możliwości aplikacyjne liniowych i rozgałęzionych poliestrów zawierających substancje naturalne i ich syntetyczne analogi w makrocząsteczce” obejmuje cykl 14 jednotematycznych publikacji (**H-1** - **H-14**). Dwa artykuły (**H-1** i **H-6**) to prace przeglądowe, w tym **H-6** jest rozdziałem książki. Pozostałe opisują badania nad syntezą oraz charakterystyką strukturalną, fizykochemiczną i biologiczną bioresorbowalnych i biodegradowalnych liniowych i rozgałęzionych poliestrów alifatycznych zawierających w makrocząsteczce substancje pochodzenia naturalnego lub ich syntetyczne analogi jako wielkocząsteczkowych nośników wybranych leków adrenolitycznych, leku przeciwzapalnego, przeciwnowotworowego i antybiotyku β -laktamowego.

Niniejszy komentarz nie zawiera pełnego omówienia uzyskanych wyników, ale stanowi ich zwięzły opis. Wszystkie szczegóły, np.: tabele, widma NMR, dane fizykochemiczne jak również opis stosowanej metodologii zawarte są w załączonych publikacjach oraz w materiałach uzupełniających (*supporting information*) dla poszczególnych publikacji.

3-1. WPROWADZENIE I CEL PRACY

Jednym z ważniejszych i najbardziej obszernych kierunków zastosowań polimerów naturalnych i syntetycznych jest medycyna i farmacja. Rozwój transplantologii, kardiologii, chirurgii rekonstrukcyjnej lub stomatologii nie byłby możliwy bez znacznego postępu w dziedzinie chemii i technologii polimerów biomedycznych.^{H-1} Dynamizacja badań z zakresu syntezy i modyfikacji polimerów oraz technologii materiałów polimerowych o ściśle określonych właściwościach chemicznych, fizycznych i biologicznych odegrała szczególne znaczenie w opracowaniu nowych technik leczenia.

Ciekawą grupę związków wielkocząsteczkowych stanowią polimery naturalne oraz syntetyczne, stosowane między innymi w chirurgii rekonstrukcyjnej. Zaliczyć do nich należy białka (kolagen, fibrynogen, jedwab) i polisacharydy (celuloza, chityna). Dla przykładu, kolagen jest często wykorzystywany w rekonstrukcji powierzchni stawów, do pokrywania sztucznego lewego przedsionka serca, w chirurgii naczyniowej do uszczelniania protez syntetycznych i wypełniania ubytków po częściowej resekcji moczowodów i nerek, a ponadto w plastyce rogówki i siatkówki.^{H-1,1,2} Wśród polimerów syntetycznych stosowanych w chirurgii rekonstrukcyjnej znalazły się natomiast: silikon, poliestry, polisulfony, poliuretany, poliolefiny, poliamidy, poliakrylany.^{3,4} Używane są one między innymi do produkcji protez naczyniowych, elementów sztucznych zastawek serca lub komory sztucznego serca. Interesującą grupę związków wielkocząsteczkowych stosowanych w produkcji materiałów dla medycyny i farmacji stanowią polimery biodegradowalne, wykorzystywane w endoprotez, technologii systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych, produkcji urządzeń medycznych, matryc do regeneracji tkanek oraz w zaopatrywaniu ran.^{H-1,5,6} Szczególnie istotne znaczenie, z medycznego punktu widzenia, mają polimery stosowane w tzw. systemach terapeutycznych⁶, dozujące lub uwalniające substancję leczniczą z zaprogramowaną szybkością. Dotychczas opracowane systemy terapeutyczne charakteryzują się większą skutecznością w porównaniu do klasycznych postaci leku ze względu na fakt, że ich zadaniem jest zapewnienie stałego stężenia substancji leczniczej w organizmie.^{6,H-6}

Większość stosowanych obecnie substancji leczniczych należy do związków o małej masie cząsteczkowej.⁷ Ich wadami są: szybkie wydalanie z organizmu, szybki metabolizm, niekorzystna biodystrybucja oraz niewielka wybiórczość działania terapeutycznego.⁸ Problemy te można rozwiązać poszukując nowych preparatów o bardziej wybiórczym działaniu lub stosując nośniki substancji leczniczych (*Drug Delivery Systems, DDS*), które to umożliwiają poprawę właściwości farmakokinetycznych i biodystrybucji już stosowanych jak i nowych substancji leczniczych. Szerokie badania kliniczne koniugatów typu matryca polimerowa-substancja lecznicza oraz rosnąca liczba komercyjnych koniugatów typu

¹ Marciniak J. Biomateriały Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2002.

² Słomkowski S. Polimery 2006, 51, 87.

³ Bousalem S, Yassar A, Basińska T, Miksa B, Słomkowski S, Azioune A, Chehimi M.M. Polymers for Advanced Technologies 2003, 14, 820.

⁴ Chłopek J. Polimery 2005, 50, 182.

⁵ Leenslag J.W, Pennings A.J, Bos R.R, Rozema F.R, Boering G. Biomaterials 1987, 8, 70.

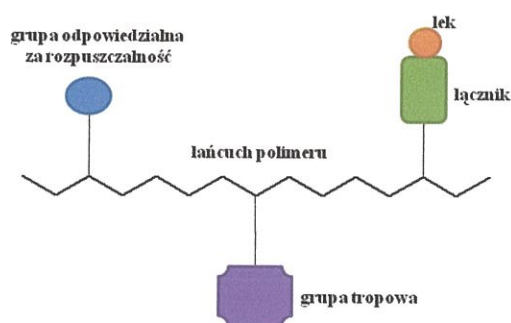
⁶ Merkli A, Tabaabay C, Gurny R, Heller J. Progress in Polymer Science 1998, 23, 563.

⁷ Haag R, Kratz F. Angewandte Chemie International Edition 2006, 45, 1198.

⁸ Allen T.M, Cullis P.R. Science 2004, 303, 1818.

nośnik-białko potwierdzają przeświadczenie, że rozwój koncepcji z wykorzystaniem nośników polimerowych w tworzeniu nowych preparatów przyniesie ogromny postęp w leczeniu i diagnostyce wielu chorób.

Koniugaty polimerowe (zwane też prolekami polimerowymi; ang. *polymeric prodrugs*) są kowalencyjnymi połączeniami substancji leczniczych lub białek z nośnikami (matrycami) makrocząsteczkowymi, którymi mogą być zarówno polimery naturalne, jak i syntetyczne. Połączenia te charakteryzują się często zwiększoną rozpuszczalnością w wodzie w porównaniu z lekiem macierzystym, co pozwala na znaczne zwiększenie ich biodostępności. Substancja lecznicza w formie koniugatu z polimerem jest chroniona przed zbyt wczesną inaktywacją w krwiobiegu, charakteryzuje się zmienionym profilem biodystrybucji w kierunku większej kumulacji w tkance a w przypadku białek, obniżoną immunogennością. Strategia ta pozwala na efektywniejsze wykorzystanie substancji leczniczych już obecnych na rynku, poprzez znaczące ulepszenie ich profilu farmakokinetycznego, a w konsekwencji znaczne obniżenie toksyczności systemowej.^{H-6,9,10,11,12,13} W 1975 roku Ringsdorf i współpracownicy jako pierwsi opracowali koncepcję wykorzystania makrocząsteczek jako nośników dla niskocząsteczkowych substancji czynnych. Opracowany przez nich model zbudowany był ze szkieletu polimerowego, w którym można było wyróżnić trzy obszary zawierające: ugrupowania modyfikujące rozpuszczalność koniugatu, właściwą substancję leczniczą przyłączoną za pośrednictwem labilnego łącznika oraz grupy odpowiedzialnej za rozpoznanie komórek docelowych, tzw. grupy tropowe (Rysunek 1).^{14,15}



Rysunek 1. Model Ringsdorfa

Polimerowy nośnik substancji aktywnej powinien być rozpuszczalny w wodzie, nietoksyczny, nieimmunogeny, biokompatybilny i nie powinien kumulować się w organizmie.^{H-6}

⁹ Kratz F, Müller IA, Ryppa C, Warnecke A. ChemMedChem 2008, 3, 20.

¹⁰ Khandare J, Minko T. Progress in Polymer Science 2006, 31, 359.

¹¹ Avendano C, Menendez CJ. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. Elsevier B.V. Oxford 2008.

¹² Duncan R. Nature Review Cancer 2006, 6, 688.

¹³ Stańczak A, Szumilak M, Farmaceutyczny Przegląd Naukowy 2010, 6, 14.

¹⁴ Elvira C, Gallardo A, Roman J.S, Cifuentes A. Molecules 2005; 10: 114-125.

¹⁵ Nevozhay D, Kańska U, Budzyńska R, Boratyński J. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2007, 61, 350.

Dlatego też, tematem moich zainteresowań była synteza oraz charakterystyka strukturalna, fizykochemiczna i biologiczna bioresorbowalnych i biodegradowalnych, liniowych i rozgałęzionych, poliestrów alifatycznych zawierających w makrocząsteczce substancje pochodzenia naturalnego lub ich syntetyczne analogi. Otrzymane i scharakteryzowane produkty posłużyły mi w dalszym etapie badań jako wielkocząsteczkowe nośniki wybranych leków adrenolitycznych, leku przeciwzapalnego, przeciwnowotworowego i antybiotyku β -laktamowego do zastosowań jako materiały implantacyjne, komponenty systemów terapeutycznych lub powierzchniowe warstwy polimerowe do pokrywania implantów.

Kierunki moich badań obejmowały:

- 1) Otrzymanie biomedycznych liniowych i rozgałęzionych homo- i kopoliestrów alifatycznych w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia różnych cyklicznych estrów (ϵ -kaprolaktonu, glikolidu, L-laktydu oraz *rac*-laktydu) w obecności substancji pochodzenia naturalnego, takich jak: L-arginina, L-cytrulina, kreatyna, genisteina, β -escyna, pochodnej kwasu oleinowego oraz syntetycznego oligomeru-6-argininy (**H-2, H-4, H-7, H-8, H-13**).
- 2) Synteza i charakterystyka matrycy polimerowej z rdzeniem dendrymeru peptydowego sfunkcjonalizowanego oligomerem-6-argininy i kopolimerem amfifilowym (**H-11**).
- 3) Badanie właściwości katalitycznych kwasów pochodzenia naturalnego jako katalizatorów polimeryzacji z otwarciem pierścienia ϵ -kaprolaktonu w obecności pochodnej kwasu oleinowego (**H-3**).
- 4) Otrzymanie rozgałęzionych homopoliestrowych koniugatów ibuprofenu i ampiciliny jako powierzchniowych warstw polimerowych do pokrywania implantów (**H-5, H-9**).
- 5) Otrzymanie homo- i kopoliestrowych liniowych i rozgałęzionych koniugatów leków adrenolitycznych (prazosyny, oksprenololu i alprenololu) jako materiałów implantacyjnych lub komponentów systemów terapeutycznych (**H-12, H-13, H-14**).
- 6) Określenie wpływu mikrostruktury poli(*rac*-laktydu) na ilość uwolnionej w warunkach *in vitro* substancji leczniczej z poliestrowego koniugatu leku przeciwnowotworowego (**H-10**).

3-2. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH

3-2-1. OTRzymanie alifatycznych, liniowych i rozgałęzionych homo- i kopoliestrów biomedycznych w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych estrów w obecności substancji pochodzenia naturalnego oraz syntetycznego oligomeru-6-argininy

W pierwszym etapie badań podjęłam próby syntezy oraz charakterystyki spektroskopowej i fizykochemicznej, biodegradowalnych i bioresorbowalnych liniowych i rozgałęzionych matryc poliestrowych zawierających w makrocząsteczce substancje pochodzenia naturalnego lub syntetyczny oligomer-6-argininy, które mogłyby być wykorzystane w technologii koniugatów wielkocząsteczkowych lub też implantacyjnych systemów terapeutycznych. Szczególnie istotną cechą wspomnianych wyżej poliestrów jest ich zdolność do kontrolowanej degradacji, umożliwiającą uwalnianie przyłączonej substancji czynnej z zaprogramowaną kinetyką. Jak powszechnie wiadomo, niezwykle istotną, z biomedycznego punktu widzenia, wadą polimeryzacji katalitycznej są zanieczyszczenia końcowych produktów polimerycznych przez pozostałości metali stosowanych jako katalizatory procesu. Większość z nich jest toksyczna dla organizmu a ich ewentualne stężenie powinno być utrzymane poniżej pewnego, maksymalnie dopuszczalnego poziomu.¹⁶ Z tego też względu w swoich badaniach, jako inicjatory polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP, *Ring-Opening Polymerization*) cyklicznych estrów, wybrałam związki nietoksyczne, pochodzenia naturalnego lub syntetyczny oligomer-6-argininy, a w niektórych przypadkach posiadające również właściwości farmakologiczne.

Kwasy tłuszczowe są naturalnymi, nietoksycznymi związkami chemicznymi o różnorodnej budowie.^{17, 18, H-2} Większość kwasów tłuszczowych pochodzących z roślin oleistych jest monofunkcyjna, stąd też nie są stosowane jako monomery bądź inicjatory procesu polimeryzacji. Kwas oleinowy jest osiemnastowęglowym kwasem tłuszczowym zawierającym wiązanie podwójne między 9 i 10 atomem węgla. Obecność wiązania podwójnego w cząsteczce tego kwasu daje możliwość jego funkcjonalizacji, np. poprzez syntezę kwasu 9,10-dihidroksyoleinowego, który następnie może być zastosowany jako inicjator ROP cyklicznych estrów. W swoich badaniach zastosowałam kwas oleinowy pozyskiwany z oleju rzepakowego produkowanego na szeroką skalę w Kanadzie pod nazwą *Canola Oil*. Funkcjonalizację tego kwasu, prowadzącą do syntezy dihydroksypochodnej, przeprowadziłam w reakcji z kwasem mrówkowym katalizowanej ditlenkiem diwodoru.^{H-2} Otrzymany i scharakteryzowany spektroskopowo naturalny inicjator ROP - kwas 9,10-dihidroksyoleinowy został przeze mnie użyty w procesie ROP ϵ -kaprolaktonu (ϵ -KL) do syntezy biodegradowalnego, polimerowego nośnika substancji leczniczych. Obecność reszty kwasu tłuszczowego w makrocząsteczce miała również na celu poprawę właściwości fizykochemicznych polimeru do dalszych zastosowań biomedycznych m.in. obniżenie temperatury topnienia, stopnia krystaliczności oraz zwiększenie biokompatybilności. Jako

¹⁶ Lyman D.J., *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews* 1966, 1, 355.

¹⁷ Teomim D., Domb A.J. *Biomacromolecules* 2001, 2, 37.

¹⁸ Domb A.J., Manier M. *Journal of Polymer Science A Polymer Chemistry* 1993, 31, 1275.

katalizatora procesu ROP użyłam 2-etyloheksanianu cyny (powszechna nazwa: oktanian cyny, $(\text{Sn}(\text{Okt})_2)$) ze względu na możliwość jego stosowania do syntezy związków wielkocząsteczkowych do aplikacji medycznych.¹⁹ Proces prowadziłam metodą polimeryzacji w masie, w temperaturze 100 °C przez 24 h. Biodegradowalne związki wielkocząsteczkowe zawierające w makrocząsteczce resztę pochodnej kwasu oleinowego (struktura potwierdzona spektroskopowo, Rys. 1, **H-2**) otrzymałam z wydajnością od 81 do 98 % i liczbowo średnim ciężarem cząsteczkowym (M_n , oznaczonym metodą chromatografii żelowej, (GPC)) od 7 050 do 25 000 g/mol. Okazało się również, że obecność reszty pochodnej kwasu oleinowego w makrocząsteczce wpłynęła znacząco na poprawę właściwości termicznych otrzymanej liniowej matrycy polimerowej, adekwatnie do zastosowań biomedycznych: Obniżeniu uległy wartości temperatury krystalizacji, stopnia krystaliczności oraz temperatury topnienia w porównaniu do liniowego poli(ϵ -kaprolaktonu) (PKL) (wyniki analizy MDSC, PLM, XRD, Rys. 3, 4, 5, **H-2**). Dodatkowo stwierdziłam, że obecność pochodnej kwasu oleinowego w makrocząsteczce wpływa znacząco na szybkość degradacji enzymatycznej prowadzonej w środowisku lipazy *Pseudomonas cepacia*; mianowicie, uległa ona zmniejszeniu dla próbek sfunkcjonalizowanego polimeru o większej zawartości reszty pochodnej kwasu oleinowego w makrocząsteczce.^{H-2}

L-arginina (Arg) jest aminokwasem należącym do grupy endogennych α -aminokwasów, powstającym z L-cytruliny (Citr), głównie w cyklu mocznikowym, ale również w tzw. cyklu cytrulina/arginina. Arg bierze udział w syntezie wielu niezbędnych dla organizmu substancji budulcowych, regulatorowych czy przekazników komórkowych. Uczestniczy ona w powstawaniu białek, mocznika, kreatyny, proliny, poliamin (putrescyny, sperminy, spermidyny), tlenu azotu czy glutaminy. Citr, w przeciwieństwie do Arg, nie uczestniczy w syntezie białek, ale tak samo jak Arg, jest niezbędna do usuwania toksycznych jonów amonowych w cyklu mocznikowym.²⁰ Obecnie Arg jest stosowana w leczeniu wielu schorzeń, których przyczyną są zaburzenia w przebiegu cyklu mocznikowego. Arg jako jedno z ogniw cyklu Krebsa może być stosowana w leczeniu zaburzeń czynności wątroby, w zatruciach amoniakiem, w stanach astenicznych charakteryzujących się przewlekłym zmęczeniem, w niedożywieniu oraz w alkalozie hipochloremicznej. Ze względu na pozytywny bezpośredni i pośredni wpływ argininy na układ krążenia, suplementacja Arg może być stosowana w leczeniu oraz w prewencji wielu chorób układu sercowo-naczyniowego. Mogą być to zarówno choroby przebiegające z niedoborami tlenu azotu, takie jak hipercholesterolemia, miażdżyca, nadciśnienie płucne czy przewlekła niewydolność nerek jak również choroby o innych patomechanizmach.²¹ Parentalne i doustne podawanie Arg w nadciśnieniu tętniczym, chorobie wieńcowej, hipercholesterolemii i u palaczy z chorobami krążenia, może poprawiać stan i funkcjonowanie śródbłónki naczyniowego.²²

Z doniesień literaturowych wiadomym jest, że ROP cyklicznych estrów może być inicjowana związkami zawierającymi w cząsteczce ruchliwe atomy wodoru, takimi jak

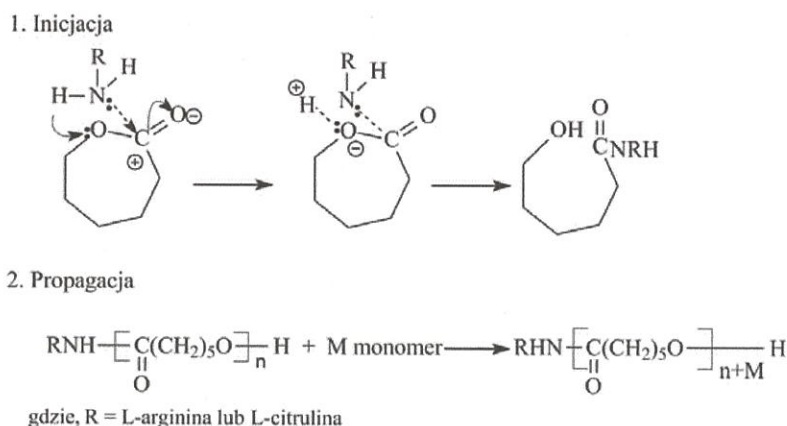
¹⁹ U.S. Food and Drug Administration Regulation, List of Indirect Additives Used in Food Contact Substances, part 175–178, section 175.105, 175.300, doc no. 6745, CAS RN 301-10-0, 2011.

²⁰ Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. Biochemia, PWN Warszawa 2009.

²¹ Lorin J., Zeller M., Guillaud J.-Cm., Cottin Y., Vergely C., Rochette L. Molecular Nutrition & Food Research 2014, 58, 101.

²² Tousoulis D., Antoniadis C., Tentolouris C., Goumas G., Stefanadis C., Toutouzias P. Vascular Medicine 2002, 7, 203.

alkohole czy aminy I-rzędowe.^{23,24} Obecność natomiast w cząsteczce grupy karboksylowej może jedynie przyspieszyć proces ROP w temperaturze powyżej 180 °C.²⁵ Dlatego też, w swojej kolejnej pracy podjęłam próby zbadania czy naturalne i wykazujące właściwości farmakologiczne α -aminokwasy - Arg i Citr, zawierające w cząsteczce I-rzędowe grupy aminowe, będą w stanie efektywnie inicjować proces ROP ϵ -KL i L-laktydu (LLA)^{H-4} Otrzymane wyniki analizy spektroskopowej (FT-IR, ^1H i ^{13}C NMR) oraz spektrometrii mas (MALDI-TOF MS) potwierdziły obecność w makrocząsteczce naturalnych α -aminokwasów oraz ich efektywność w procesie ROP (wydajność produktów polimerycznych wynosiła od 75 do 92 %, tylko w dwóch przypadkach wydajność produktów była rzędu 31-43 %, co spowodowane było krzepnięciem mieszaniny reakcyjnej na początku procesu i tym samym obniżeniem szybkości reakcji). Na podstawie analizy MALDI-TOF MS stwierdziłam również, że oprócz produktów liniowych (makrocząsteczek zakończonych resztą Arg bądź Citr i atomem wodoru oraz grupą hydroksylową i atomem wodoru (powstałe w wyniku procesu hydrolizy podczas wytrącania produktów polimerycznych)) powstają również makrocząsteczki cykliczne.^{H-4} W przypadku widm MALDI-TOF MS polilaktydu (PLA) sfunkcjonalizowanego zarówno cząsteczką Arg jak i Citr, widoczne były sygnały populacji polimerów liniowych o parzystej i nieparzystej liczbie merów kwasu mlekowego, świadczące o towarzyszącemu ROP LLA procesowi transestryfikacji międzycząsteczkowej.²⁶ Na podstawie otrzymanych wyników zaproponowałam hipotetyczny anionowy mechanizm polimeryzacji ϵ -KL i LLA w obecności Arg i Citr (Schemat 1), zgodny z poprzednimi doniesieniami literaturowymi.²⁷



Schemat 1. Zaproponowany mechanizm polimeryzacji ϵ -KL inicjowany Arg i Citr.

Wspomniany wyżej naturalny inicjator ROP a mianowicie Arg, oprócz I-rzędowej grupy aminowej zawiera w cząsteczce również grupę guanidynową ($-\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$). Dlatego też, w kolejnym etapie mojej pracy habilitacyjnej postanowiłam zbadać aktywność tej grupy w procesie ROP cyklicznych estrów. Ten kierunek badań rozwinęłam w publikacji **H-7**, wykorzystując do tego celu kreatynę oraz syntetyczny oligomer-6-argininy jako inicjatory do syntezy liniowych i rozgałęzionych nośników homopoliestrowych

²³ Liu J, Liu L. *Macromolecules* 2004, 37, 2674.

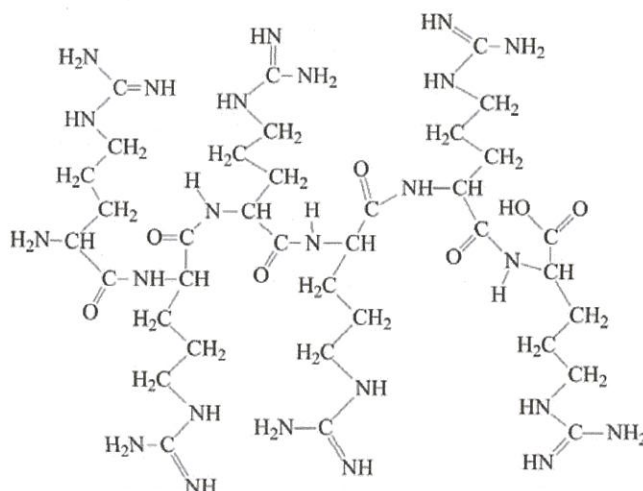
²⁴ Xie D.L, Jiang B. *Acta Polymerica Sinica* 2000, 5, 532.

²⁵ Kowalski A, Duda A, Penczek S, *Macromolecules* 1998, 31, 2114.

²⁶ Spassky N, Simic V, Montaudo M.S, Hubert-Pfälzgraf L.G. *Macromolecular Chemistry and Physics* 2000, 201, 2432.

²⁷ Saotome K and Kodaira Y, *Die Makromolekulare Chemie* 1965, 82, 41.

(oligomer-6-argininy został zsyntetyzowany przez zespół prof. Wojciecha Kamysza z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach współpracy naukowej). Kreatyna jest substancją naturalną, występującą w ludzkim organizmie - głównie w mięśniach szkieletowych (około 95 %), ale również w sercu, mózgu, wątrobie, nerkach i jądrach). Kreatyna najczęściej stosowana jest jako anaboliczny suplement diety. Liczne badania wykazały, że suplementacja kreatyną powoduje przyrost beztłuszczowej masy mięśniowej. Dotychczas nie udowodniono bezpośredniego mechanizmu działania kreatyny na syntezę białek. Przypuszcza się jednak, że kreatyna jako związek silnie osmotyczny powoduje zwiększenie uwodnienia tkanki mięśniowej. Poza suplementacją w sporcie, kreatyna stosowana jest w łagodzeniu objawów niektórych chorób genetycznych powodujących miopatię. Ponadto, prowadzone były również badania nad stosowaniem kreatyny w chorobach uszkadzających mitochondria, np. płasawicy Huntingtona.²⁸ Oligomer-6-argininy (Rysunek 2) jest oligopeptydem zbudowanym z reszt argininy. Badania wykazały, że peptydy zbudowane z sześciu lub więcej reszt argininy, wykazują zdolność do efektywnego przechodzenia przez błonę komórkową. Co więcej wykazano, że oligomer-6-argininy jest również skuteczny w transporcie cząsteczek przez skórę.^{29,30} Duża trudność w osiągnięciu działania terapeutycznego wielu leków wynika z ich słabej przenikalności przez błony komórkowe. Oligomer-6-argininy jest zarówno rozpuszczalny w wodzie, jak i efektywnie przenika przez błony komórkowe, co umożliwia zastosowanie go jako nośnika substancji leczniczych. Dotychczas wykazano, że połączenie oligomeru-6-argininy z substancją leczniczą poprzez krótki łącznik (np. modyfikowane aminokwasy), wrażliwy na specyficzny czynnik (np. pH, enzymy), umożliwia uwalnianie substancji czynnej w ściśle określonym miejscu.^{29,30} Z punktu widzenia moich naukowych zainteresowań, oligomer-6-argininy posiada w cząsteczce grupy guanidynowe - potencjalnie przydatne w inicjowaniu procesu ROP cyklicznych estrów, prowadząc do syntezy rozgałęzionej matrycy polimerowej.



Rysunek 2. Budowa oligomeru-6-argininy

²⁸ A. Persky, G. Brazeau, *Pharmacological Reviews* 2001, 53, 161.

²⁹ Rothbard J, Garlington S, Lin Q, Kirschberg T. *Nature Medicine* 2000, 11, 1253.

³⁰ Yang S.R, Kim S.B, Joe C.O, Kim J.D. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2008, 86, 137.

Reakcje prowadziłam metodą polimeryzacji w masie, w temperaturze 150 °C stosując różnomolowy stosunek reagentów: inicjator (kreatyna lub oligomer-6-argininy) - monomer (ϵ -KL lub LLA). Analiza widm ^1H NMR wykazała, że łańcuchy otrzymanych poliestrów zakończone były z jednej strony resztą inicjatora (zarówno kreatyny jak i oligomeru-6-argininy), z drugiej zaś grupą hydroksylową (Rys. 1, 3, H-7). Na podstawie wyników badania rezonansem jądrowym węgla-13 produktu polimerycznego, otrzymanego w obecności kreatyny stwierdziłam natomiast, że I-rzędowa grupa aminowa grupy $-\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ efektywnie inicjuje wzrost dwóch łańcuchów poliestru, podczas gdy grupa $-\text{C}=\text{NH}$ pozostała nieaktywna jako inicjator ROP ϵ -KL lub LLA (Rys. 2, H-7). Obserwacje to uzasadniłam wartością pK_a I-rzędowej grupy aminowej, która wynosi około 10.64, podczas gdy dla grupy guanidynowej wynosi około 13.65.³¹ Dla reakcji ROP prowadzonych z użyciem oligomeru-6-argininy jako inicjatora stwierdziłam również, że nie wszystkie I-rzędowe grupy aminowe oraz grupy amidowe oligoinicjatora efektywnie inicjowały proces ROP, prawdopodobnie ze względu na zmianę gęstości na powierzchni związku oraz zawadę steryczną spowodowaną rosnącymi łańcuchami polimerowymi. Dodatkowo, na podstawie termogramu DSC stwierdziłam, że obecność oligomeru-6-argininy w makrocząsteczce oraz jej rozgałęziona struktura wpłynęły znacząco na zmianę właściwości termicznych zsyntetyzowanej matrycy: wartości temperatury topnienia, temperatury zeszklenia oraz krystalizacji uległy wyraźnemu obniżeniu (Rys. 4, 5, H-7).

Genisteina jest jednym z najczęściej badanych izoflawonów, wtórnych metabolitów wytwarzanych przez rośliny należące do rodziny *Fabaceae*, wykazujących właściwości przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i antyproliferacyjne. Zainteresowanie genisteiną jako potencjalnym czynnikiem o działaniu chemoprewencyjnym czy suplementem diety pojawiło się wraz z odkryciem jej właściwości estrogenowych. Dzięki poznaniu estrogenopodobnego działania genisteiny sugerowano jej zastosowanie w hormonalnej terapii zastępczej, niwelującej skutki niedoboru estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Z drugiej strony odkrycie cytotoksycznych i antyproliferacyjnych właściwości genisteiny, wynikających z zahamowania aktywności kinaz tyrozynowych i topoizomerazy II, a także zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G2/M sprawiło, że zaczęto rozważać możliwość jej zastosowania w terapii przeciwnowotworowej.^{32, 33, 34, H-8} Do chwili obecnej odkryto wiele innych celów molekularnych, których ligandem może być cząsteczka genisteiny, regulujących ważne procesy komórkowe.³⁵ β -escyna zaś, naturalna saponina triterpenowa wyizolowana z drzewa kasztanowca (*Aesculus hippocastanum* (*Hippocastanaceae*)), posiada różnorodne właściwości farmakologiczne, przeciwzapalne, przeciwobrzękowe i zmniejszające lepkość krwi.^{36, 37, H-13} β -Escyna hamuje działanie enzymów powodujących rozkład substancji, z których zbudowane są ściany naczyń krwionośnych, tym samym je uszczelniając oraz zwiększa odporność naczyń włosowatych na pęknięcie. Ponadto, wykazuje działanie przeciwzapalne, hamując aktywność syntazy prostaglandynowej. Substancja ta zapobiega również zylakom,

³¹ Bordwell F.G. Accounts of Chemical Research 1988, 21, 456.

³² Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N, Shibuya M, Fukami Y. The Journal of Biological Chemistry, 1989, 262, 5592.

³³ Markovits J, Linassier C, Fosse P, Couprie J, Pierre J, Jacquemin-Sablon A, Saucier J.M, Le Pecq J.B, Larsen A.K. Cancer Research 1989, 49, 5111.

³⁴ Matsukawa Y, Marui N, Sakai T, Satomi Y, Yoshida M, Matsumoto K, Nishino H, Aoike A. Cancer Research 1993, 53, 1328.

³⁵ Sarkar F.H, Adsule S, Padhye S, Kulkarni S, Li y. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2006, 6, 401.

³⁶ Sirtori C.R. Pharmacological Research 2001, 44, 183.

³⁷ Zhang L-M, Wang T, Fan H-Y, Yu X, Han B, Zhu M, Fu F-H. Health 2010, 2, 79.

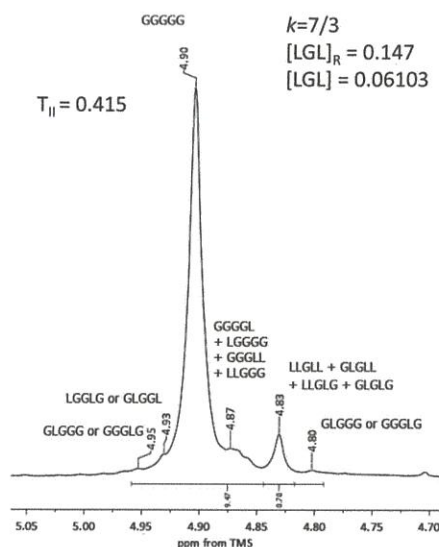
zwiększając napięcie ścian naczyń żylnych i jednocześnie zmniejszając ich pojemność. Ponadto wykazano, że β -escyna spełnia wszelkie kryteria skuteczności terapeutycznej w niewydolności naczyń, ponieważ poza działaniem przeciwobrzękowym i ochronnym na naczynia, wykazuje również właściwości diuretyczne.³⁸ Ze względu na obecność w obu cząsteczkach wymienionych substancji grup hydroksylowych, aktywnych w inicjowaniu ROP (cząsteczka genisteiny - trzy grupy, cząsteczka β -escyny - dwanaście), w pracy habilitacyjnej postanowiłam zastosować oba te związki jako naturalne makroinicjatory tego procesu. Głównym moim zamierzeniem było otrzymanie rozgałęzionych matryc kopolimerowych zawierających substancje farmakologicznie aktywne jako rdzeń centralny do dalszych zastosowań jako nośniki kopolimerowe wybranych leków adrenolitycznych.

W publikacji **H-8** przedstawiłam wyniki badań nad syntezą i charakterystyką spektroskopową trójramiennych statystycznych kopolimerów poly(L-laktyd-*co*- ϵ -kapolakton) zawierających jako rdzeń centralny naturalną genisteinę. Proces kopolimeryzacji (110 °C, 24 h, katalizator - Sn(Oct)₂; prowadzony metodą w masie), poprzedzony został syntezą makroinicjatora w reakcji genisteiny z LLA w temperaturze 140 °C przez 48 h, dla różnego stosunku molowego reagentów. Strukturę otrzymanych związków kopolimerycznych określiłam wykorzystując techniki spektroskopowe (FT-IR, ¹H i ¹³C NMR), potwierdzając jednocześnie obecność substancji naturalnej w makrocząsteczce (Rys. 1, **H-8**). Na podstawie widm ¹H NMR obliczyłam średnią długość łańcuchów kopolimerów oraz średni stopień podstawienia (*DS*) w cząsteczce inicjatora, co w dalszym etapie pozwoliło na obliczenie średniego ciężaru cząsteczkowego otrzymanych związków (*M_n*(NMR)).^{H-8} Stwierdziłam zbieżność uzyskanych obliczeń z wynikami średniego ciężaru cząsteczkowego uzyskanego metodą chromatografii żelowej z fotodyspersyjnym detektorem laserowym (*M_n*(SEC-MALLS)). Ponadto, na chromatogramach zaobserwowałam pojedyncze piki o monomodalnym rozkładzie, co pozwoliło na określenie stopnia polidispersyjności, który wynosił około 1.36-1.50. Analiza MALDI-TOF MS wykazała, że w wyniku ROP LLA prowadzącej do powstania makroinicjatora, oprócz liniowych polimerów zakończonych resztą genisteiny i atomem wodoru oraz grupą hydroksylową i atomem wodoru, powstaje również niewielka ilość produktów makrocyclicznych (Rys. 3, **H-8**).

Syntezę i charakterystykę spektralną nowych, rozgałęzionych statystycznych kopolimerów poly(*rac*-laktyd-*co*-glikolid) z naturalnym rdzeniem β -escyny opisałam natomiast w publikacji **H-13**. Syntezę w środowisku toluenu prowadziłam dwuetapowo (podobnie jak w publikacji **H-8**); w pierwszym etapie otrzymałam rozgałęziony makroinicjator (β -escyna/poly(*rac*-laktyd)) a w kolejnym, po dodaniu komonomera glikolidu (GL) i katalitycznych ilości katalizatora Sn(Oct)₂, końcowy produkt kopolimeryczny. Średni ciężar cząsteczkowy otrzymanych związków oszacowałam na podstawie widm protonowego rezonansu jądrowego, szacując uprzednio średni stopień kopolimeryzacji (*DP*) i średni stopień podstawienia (*DS*) w cząsteczce inicjatora. Analiza wyników wykazała, że średnio od 8 do 11 grup hydroksylowych cząsteczki β -escyny było aktywnych w inicjowaniu procesu ROP. Ponadto, analiza mikrostruktury zsyntetyzowanych produktów kopolimerowych (Rys. 2, **H-13**) pozwoliła mi stwierdzić przypadkowe rozmieszczenie sekwencji laktydylowych i glikolidylowych w łańcuchu kopolimeru. Zjawisko to należy tłumaczyć

³⁸ Pearson P.J., Vanhoutte P.M. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology 1993, 122, 1.

procesem transestryfikacji zachodzącym powszechnie w ROP cyklicznych estrów katalizowanym $\text{Sn}(\text{Okt})_2$, prowadzącym do zmian w strukturze łańcuchów kopolimerów i długości ich mikrobloków.³⁹ Na podstawie integracji odpowiednich sekwencji łańcucha kopolimeru (-LGL-) obliczyłam współczynnik transestryfikacji drugiego rodzaju jako $T_{II} = 0.415$ (Rysunek 3). Otrzymana wartość była zgodna z danymi literaturowymi.^{39,40}



Rysunek 3. ^1H NMR matrycy kopolimerowej z rdzeniem naturalnej escyny

3-2-2. SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA MATRYCY POLIMEROWEJ OPARTEJ NA DENDRYMERZE PEPTYDOWYM SFUNKCJONALIZOWANYM OLIGOMEREM-6-ARGININY I KOPOLIMEREM AMFIFILOWYM

Dendrymery peptydowe stanowią obiecującą klasę makrocząsteczek, ze względu na ściśle zdefiniowaną strukturę molekularną o wymiarach podobnych do białek oraz obecność grup funkcyjnych na powierzchni związku.⁴¹ Obecność tych grup sprawia, że wielofunkcyjne dendrymery peptydowe mogą zawierać w strukturze przyłączone substancje farmakologicznie czynne, łańcuchy polimerowe poprawiające ich biokompatybilność i/lub rozpuszczalność oraz fragmenty samonaprowadzające.⁴² W związku z powyższym, wydaje się być zasadnym zastosowanie dendrymerów peptydowych jako nośników substancji leczniczych. Poli(β -butyrolakton) jest syntetycznym analogiem poli(3-hydroksymaślanu) (PHB), stereoregularnego polimeru wytwarzanego przez wiele różnych mikroorganizmów.⁴³ Oprócz PKL i PLA, które są polimerami najczęściej stosowanymi w biomedycynie, poli(β -butyrolakton) cechuje się dobrą biokompatybilnością i biodegradowalnością. Jednakże jego właściwości fizyczne takie jak sztywność i kruchość ograniczają jego praktyczne wykorzystanie, szczególnie w projektowaniu systemów kontrolowanego uwalniania substancji farmakologicznie aktywnych.

³⁹ Kasperczyk J. Polymer 1996, 37, 201.

⁴⁰ Dobrzynski P, Kasperczyk J, Janeczek H, Bero M. Polymer 2002, 43, 2595.

⁴¹ Gu Z.W, Luo K, She W-Ch, Wu Y, He B. Science China Chemistry 2010, 53, 458.

⁴² Torchilin V.P. Advances Drug Delivery Review 2006, 58, 1532.

⁴³ Sudesh K, Abe H, Doi Y. Progress Polymer Science 2000, 25, 1503.

Z tego też względu, w publikacji **H-11** przedstawiłam wyniki badań nad syntezą oraz charakterystyką fizykochemiczną trójblokowych, amfifilowych polimerów, które otrzymałam w wyniku ROP β -butyrolaktonu inicjowanej glikolem polioksyetylenowym i katalizowanej $\text{Sn}(\text{Okt})_2$. Reakcje prowadziłam metodą polimeryzacji w masie dla różnego stosunku molowego reagentów, czasu reakcji oraz temperatury. Najbardziej optymalnymi warunkami dla prowadzenia procesu ROP β -butyrolaktonu okazały się temperatura 100 °C oraz czas reakcji 48 godzin, w których to wydajność produktu wynosiła około 90 %. Analiza widm MALDI-TOF MS wykazała obecność w produkcie polimeryzacji następujących frakcji: pierwszej, w której makrocząsteczki zakończone były grupą hydroksylową i krotonianową (powstałą w wyniku ubocznego procesu transestryfikacji, obecność tej grupy potwierdziła również analiza widm protonowego rezonansu magnetycznego), drugiej w której makrocząsteczki zakończone były dwiema grupami hydroksylowymi, trzeciej w której makrocząsteczki zakończone były dwiema grupami krotonianowymi oraz czwartej, jako frakcję produktów makrocyclicznych (o najmniejszej procentowej zawartości; Rys. 2, **H-11**). W celu dodatkowego potwierdzenia obecności grup hydroksylowych na końcach łańcuchów zsyntetyzowanych produktów kopolimerowych, wykonałam reakcję otrzymanego produktu z nadmiarem bezwodnika trifluorooctowego. Analiza widma ^1H NMR otrzymanego produktu wykazała, że kopolimer zakończony był w ponad 40 % grupami hydroksylowymi, których obecność była niezbędna do dalszych etapów badań (Rys. 1, **H-11**).

Zsyntetyzowane amfifilowe kopolimery poddane zostały również ocenie toksykologicznej z użyciem testów *Microtox*[®], wykorzystujących specjalnie wyselekcjonowany szczep bakterii luminescencyjnych *Vibrio fischeri* oraz *Spirotox* wykorzystujący pierwotniaki *Spirostomum ambiguum*, które to wykazały ich nietoksyczność (współpraca naukowa z Zakładem Badania Środowiska, zespołem prof. Grzegorza Nałęcz-Jaweckiego z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego).

W kolejnym etapie badań, otrzymane amfifilowe kopolimery zostały kowalencyjnie przyłączone do dendrymeru peptydowego w środowisku 1,1'-karbonylodiimidazolu (CDI) jako odczynnika sprzęgającego i 4-*N,N*-dimetyloaminopirydyny (DMAP) jako katalizatora. Naturalny dendrymer peptydowy zbudowany był z ośmiu reszt L-lizyny zakończonych ośmioma, I-rzędowymi funkcyjnymi grupami aminowymi, oligomeru-6-argininy i kwasu δ -aminopentanowego. Obecność na widmie ^1H NMR nowopowstałego wiązania uretanowego oraz obecność sygnałów pochodzących zarówno od łańcuchów kopolimerów jak i reszty dendrymeru peptydowego potwierdziły efektywną syntezę rozgałęzionej matrycy do dalszych zastosowań farmaceutycznych (Rys. 4, **H-11**). Wielkość cząstek otrzymanego koniugatu kopolimer amfifilowy - dendrymer peptydowy oznaczona została metodą dynamicznego rozproszenia światła (DLS). Analiza wykazała obecność dwóch frakcji agregatów o różnych średnicach: około 306 nm (powierzchnia piku 69 %) oraz 405 nm (31 %). Tworzenie agregatów wtórnych uzasadniłam zjawiskiem grupowania się frakcji jednocząsteczkowych w większe agregaty, w wyniku oddziaływań hydrofobowo-hydrofilowych. Ponadto, zsyntetyzowany koniugat poddany został ocenie degradacji hydrolitycznej w środowisku buforu fosforanowego o pH 7.0 ± 0.05 w ciągu 19 dni. Wyniki wykazały ponad 96 % wagowy ubytek masy koniugatu w czasie prowadzenia badania (19 dni), zgodny z wynikami pomiarów lepkości zredukowanej. Uzyskany wynik był efektem obecności

w makrocząsteczce reszt glikolu polioksyetylenowego oraz dendrymeru peptydowego, które to znacząco zwiększyły hydrofilowość układu i tym samym poprawiły właściwości fizyczne poli(β -butyrolaktonu), adekwatnie do projektowania systemów kontrolowanego uwalniania leków.

3-2-3. BADANIA WŁAŚCIWOŚCI KATALITYCZNYCH KWASÓW POCHODZENIA NATURALNEGO JAKO KATALIZATORÓW POLIMERYZACJI Z OTWARTCIEM PIERŚCIENIA E-KAPROLAKTONU W OBECNOŚCI POCHODNEJ KWASU OLEINOWEGO

Katalizatory metaloorganiczne są powszechnie stosowane w syntezie polimerów biodegradowalnych i bioresorbowalnych. Do grupy tych związków, oprócz kompleksów glinu⁴⁴ i cyny⁴⁵, zaliczyć również należy kompleksy lantanu, rutenu, cyrkonu oraz tytanu.^{46,47,48,49} Jak już wspomniałam poprzednio, niestety ich pozostałości metaliczne mogą stwarzać poważny problem toksykologiczny na etapie aplikacji otrzymanych produktów polimerycznych. Dlatego też niezwykle ważnym wydaje się być poszukiwanie nowych metod syntezy polimerów do zastosowań biomedycznych. Jedną z nich jest użycie kwasów jako aktywatorów lub katalizatorów ROP w obecności alkoholi jako inicjatorów procesu.⁵⁰ Efektywną polimeryzację KL katalizowaną kwasami karboksylowymi a inicjowaną trimetylopropanem i pentaerytriolem opisali poprzednio Endo i współpracownicy.⁵¹

Z związku z powyższym, w niniejszej rozprawie postanowiłam rozszerzyć badania nad katalityczną aktywnością kwasów karboksylowych w ROP KL, stosując w tym celu odpowiednio: kwas szczawiowy, bursztynowy i fumarowy. Wszystkie trzy wymienione kwasy są związkami nietoksycznymi, pochodzenia naturalnego. W publikacji **H-3** zawarłam wyniki badań nad ROP KL katalizowaną powyższymi kwasami a prowadzoną metodą w masie, w obecności zsyntetyzowanej pochodnej kwasu oleinowego - kwasem 9,10-dihydroksyoleinowym jako inicjatorem procesu. Analiza uzyskanych wyników wykazała, że kwas szczawiowy ($pK_a = 1.27$) użyty przeze mnie po raz pierwszy jako katalizator, nie jest aktywny w polimeryzacji KL (produkty polimeryczne otrzymałam z bardzo niską wydajnością rzędu 28 % i średnim ciężarem cząsteczkowym około 8300 g/mol). Powyższy wynik był prawdopodobnie spowodowany niską wartością pK_a kwasu szczawiowego (słaby kwas Brönsteda, niezdolny do aktywowania pierścienia monomeru poprzez protonowanie grupy karboksylowej) oraz częściowym rozkładem tego kwasu w temperaturze około 100 °C).⁵²

Katalityczną aktywność kwasu bursztynowego ($pK_a = 4.19$) i fumarowego ($pK_a = 3.03$) prowadziłam dla różnego stosunku molowego reagentów kwas : alkohol. Wyniki badań wykazały, że produkty o najwyższym średnim ciężarze cząsteczkowym otrzymałam używając

⁴⁴ Schenck H.V, Ryner M, Albertsson A.C, Svensson M. *Macromolecules* 2002, 35, 1556.

⁴⁵ Storey R.F, Sherman J.W. *Macromolecules* 2002, 35, 1504.

⁴⁶ Mata-Mata J.L, Gutie'irrez J.A, Paz-Sandoval M.A, Madrigal A.R, Martie'nez-Richa A. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 2006, 44, 6926.

⁴⁷ Yamashita M, Takemoto Y, Ihara E, Yasuda H. *Macromolecules* 1996, 29, 1798.

⁴⁸ Takashima Y, Nakayama Y, Watanabe K, Itono T, Ueyama N, Nakamura A, Yasuda H, Harada A. *Macromolecules* 2002, 35, 7538.

⁴⁹ Hayakawa M, Mitani M, Hamada T, Mukaiyama T. *Macromolecular Chemistry and Physics* 1997, 198, 1305.

⁵⁰ Basko M, Kubisa P. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2006, 44, 7071.

⁵¹ Sanda F, Sanada H, Shibasaki Y, Endo T. *Macromolecules* 2002, 35, 680.

⁵² Korshak V.V, Rogozhin S.V. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science* 1954, 3, 461.

alkoholu i kwasu w stosunku molowym 1:5, jednakże kwas fumarowy okazał się bardziej aktywny katalitycznie od kwasu bursztynowego. Prowadząc proces ROP w obecności tego kwasu otrzymałam produkty polimeryczne z najwyższą wydajnością (około 95 %), o najwyższym średnim ciężarze cząsteczkowym (około 15 200 g/mol) i najniższej wartości polidispersyjności ($M_w/M_n = 1.23$). Analizując otrzymane dane stwierdziłam, że optymalna wartość pK_a kwasów katalizujących ROP KL wynosi około 3, co zostało również potwierdzone doniesieniami literaturowymi.⁵³ Analizując właściwości termiczne uzyskanych produktów polimerycznych zawierających w makrocząsteczce pochodną kwasu oleinowego stwierdziłam, że analogicznie do wyników uzyskanych w publikacji **H-2**, obecność pochodnej kwasu oleinowego wpłynęła na obniżenie wartości temperatury topnienia, entalpii topnienia oraz stopnia krystalizacji produktów polimerycznych. Dodatkowo, prowadząc proces hydrolitycznej degradacji sfunkcjonalizowanego pochodną kwasu oleinowego polimeru wykazałam, że obecność tej pochodnej w makrocząsteczce była odpowiedzialna za spowolnienie procesu degradacji (w porównaniu do homopolimeru PKL), z jednoczesnym zwiększeniem porowatości materiału co może być korzystne w kontekście zastosowań farmaceutycznych.

3-2-4. OTRZYMANIE ROZGAŁĘZIONYCH HOMOPOLIESTROWYCH KONIUGATÓW IBUPROFENU I AMPICILINY JAKO POWIERZCHNIOWYCH WARSTW POLIMEROWYCH MATERIAŁÓW IMPLANTACYJNYCH

Zakażenia bakteryjne stanowią jeden z głównych problemów chirurgii implantacyjnej. Jedną z możliwości rozwiązania tej kwestii są powierzchniowe warstwy polimerowe zawierające w makrocząsteczce substancje lecznicze o właściwościach bakteriobójczych lub przeciwzapalnych. Warstwy te mogą być stosowane na przykład jako pokrycia materiałów implantacyjnych.

W związku z powyższym, celem kolejnego etapu niniejszej rozprawy habilitacyjnej było otrzymanie rozgałęzionych poliestrowych warstw o działaniu bakteriobójczym lub przeciwzapalnym oraz ustalenie zależności między strukturą matrycy a ilością uwolnionej substancji leczniczej w warunkach *in vitro*.

W publikacji **H-5** przedstawiłam wyniki badań nad syntezą, właściwościami fizykochemicznymi oraz kontrolowanym uwalnianiem w warunkach *in vitro* ibuprofenu z rozgałęzionego koniugatu poliestrowego. Matrycę poliestrową otrzymałam na drodze ROP KL z użyciem dendrymeru poli(amido)aminowego (PAMAM, generacja 0.0) jako inicjatora procesu (metoda polimeryzacji w masie, bez zastosowania jakichkolwiek katalizatorów metaloorganicznych). Dendrymery PAMAM są najpopularniejszą grupą dendrymerów, w budowie których wyróżnić można rdzeń w postaci amoniaku lub etylenodiaminy (EDA), do którego są przyłączane cząsteczki akrylanu metylu i etylenodiaminy.⁵⁴ Pod względem chemicznym dendrymery są polimerami o budowie rozgałęzionej i kształcie podobnym do kuli. W budowie strukturalnej dendrymerów można wyróżnić wielofunkcyjny rdzeń, od którego promieniście odchodzą ramiona dendrymerów zwane dendronami, zakończone

⁵³ Casas J, Persson P.V, Iversen T, Cordova A. *Advanced Synthesis & Catalysis* 2004, 346, 1087.

⁵⁴ Sękowski Sz, Miłowska K, Gabrylak T. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2008, 62, 725.

wolnymi grupami funkcyjnymi (-OH, -NH₂). Wolne grupy funkcyjne zaś, mogą być zamienione na różnego rodzaju podstawniki, których zadaniem jest modyfikacja właściwości chemicznych i fizycznych cząsteczki dendrymeru. Ibuprofen jest najpopularniejszym, niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Należy on do rodziny profenów (kwasów 2-arylopropionowych), które są powszechnie stosowane w łagodzeniu bólu i stanach zapalnych związanych z urazami tkanek.

Proces ROP KL prowadziłam dla różnego stosunku molowego reagentów monomer : inicjator (Tabela 1, H-5) i dwóch różnych czasów reakcji, otrzymując produkty o średnim ciężarze cząsteczkowym rzędu 6 970 - 10 380 g/mol (48 godzin) oraz 10 200 - 12 750 g/mol (72 godziny). Na podstawie integracji odpowiednich sygnałów na widmach protonowego rezonansu jądrowego oszacowałam ilość ramion w rozgałęzionej matrycy poliestrowej, która średnio wynosiła osiem. Analizując uzyskane wyniki stwierdziłam, że nie wszystkie I-rzędowe grupy aminowe były aktywnymi inicjatorami ROP KL, prawdopodobnie ze względu na tworzącą się zawadę steryczną wynikającą z obecności na powierzchni dendrymeru rosnących łańcuchów polimerowych.

W dalszej części badań otrzymałam rozgałęzione, wielkocząsteczkowe koniugaty ibuprofenu. Substancję leczniczą przyłączyłam kowalencyjnie do matrycy polimerowej w wyniku reakcji estyfikacji (estyfikacja Steglicha), zachodzącej między grupą karboksylową ibuprofenu a grupami hydroksylowymi poliestru, prowadzoną w obecności *N,N*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) i DMAP. Utworzenie nowopowstałego wiązania estrowego potwierdziłam spektroskopowo (Rys. 4, H-5). Proces uwalniania substancji leczniczej z rozgałęzionej matrycy poliestrowej prowadziłam w warunkach *in vitro*, w środowisku o pH równym 7.4 oraz 1.2 w ciągu 55 dni. Okazało się zgodnie z oczekiwaniami, że szybkość uwalniania ibuprofenu z otrzymanych nośników była zależna od pH środowiska: w pH 1.2 - ponad 61 % substancji leczniczej uwolniło się z matrycy w ciągu 47 dni prowadzenia procesu, podczas gdy tylko 22 % ibuprofenu zostało z niej uwolnione w ciągu 55 dni degradacji w pH 7.4. Ponadto, czynnikami warunkującymi taką ilość uwolnionej substancji leczniczej były właściwości fizykochemiczne nośnika polimerowego oraz jego hydrofilowość/hydrofobowość.

Publikacja H-9 natomiast przedstawia wstępne badania kinetyki uwalniania w warunkach *in vitro*, w roztworze buforowym o pH 7.00±0.05, ampiciliny z rozgałęzionych matryc poliestrowych (PKL i PLLA) z rdzeniem, który stanowił syntetyczny oligomer-6-argininy

Ampicilina wykazuje działanie bakteriobójcze, wobec bakterii Gram-ujemnych (*Haemophilus influenzae*, *Ptoreus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*) i Gram-dodatnich (*Staphylococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium xerose*, większości enterokoków, α - i β -hemolizujących paciorkowców, gronkowców, które nie wytwarzają penicylinazy).⁵⁵ Stosowana jest w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych, mieszanych zakażeń układu moczowego, przewodu pokarmowego oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i wsierdza. Jej struktura chemiczna w znacznym stopniu wpływa na określenie jej aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Właściwości fizyczne, w tym brak rozpuszczalności w wodzie, eterze dietylowym i etanolu, powodują jednakże ograniczenie biodostępności tego

⁵⁵ Pod. red. Kostkowskiego W. Farmakologia, podstawy farmakoterapii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.

antybiotyku. Dlatego też, niezwykle trafnym wydaje się być opracowanie poliestrowego koniugatu ampiciliny w celu poprawy jej właściwości fizycznych.

Przed rozpoczęciem syntezy koniugatów, otrzymane rozgałęzione matryce poliestrowe poddane zostały ocenie toksykologicznej. Badania cytotoksyczności: *Microtox*[®], *Protoxkit FTM*, wykorzystujący pierwotniaki *Tetrahymena termophila* oraz *Spirotox*, wykazały ich całkowitą nietoksyczność (zgodnie ze standardami farmakopealnymi, materiał do zastosowań biomedycznych uważany jest za toksyczny wtedy gdy efekt toksyczności (PE) ma wartość wyższą niż 20).⁵⁶ Potwierdziły to również badania genotoksyczności (*Umu*-test z wykorzystaniem bakterii *Salmonella typhimurium* TA1535).

Reakcję kowalencyjnego przyłączenia ampiciliny do nośnika poliestrowego prowadziłam również metodą estryfikacji Steglicha, a strukturę otrzymanego koniugatu wielkocząsteczkowego potwierdziłam spektroskopowo (Rys. 1, 2, **H-9**). Wyniki badania kinetyki uwalniania antybiotyku wykazały, że ilość uwolnionej substancji czynnej z powyższych nośników poliestrowych zależna była głównie od właściwości fizykochemicznych makrocząsteczki. Dla nośników z hydrofobowymi łańcuchami PKL wartość ta wynosiła 14 % po 21 dniach prowadzenia procesu, podczas gdy dla PLLA, w tym samym czasie, była rzędu 60 %. Na podstawie otrzymanych danych oszacowałam, że dla matryc z PLLA średnio 8.6 % całkowitej ilości substancji leczniczej zostało uwolnione co każde 3 dni, podczas gdy dla PKL wartość ta wynosiła 2 %. Uzyskane wyniki wskazują również, że połączenie substancji leczniczej z matrycą polimerową poprzez wiązanie estrowe pozwala na otrzymanie układu zdolnego do kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej i może wpływać na poprawę farmakokinetyki ampiciliny.

3-2-5. OTRZYMANIE HOMO- I KOPOLIESTROWYCH, LINIOWYCH I ROZGAŁĘZIONYCH KONIUGATÓW LEKÓW ADRENOLITYCZNYCH (PRAZOSYNY, OKSPRENOLOLU I ALPRENOLOLU) JAKO MATERIAŁÓW IMPLANTACYJNYCH LUB KOMPONENTÓW SYSTEMÓW TERAPEUTYCZNYCH

W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zachorowań na choroby cywilizacyjne, które określa się jako największe zagrożenie zdrowotne dla ludności Polski. Na liście chorób cywilizacyjnych znalazły się: choroby układu krążenia (w tym: nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu), nowotwory złośliwe, choroby nerek, cukrzyca i otyłość, choroby psychiczne oraz uzależnienia od alkoholu, leków i narkotyków. Sytuacja epidemiologiczna w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce jest dość dobrze zdefiniowana w oparciu o wyniki różnych programów (np. program NATPOL II).⁵⁷ Częstość występowania chorób układu krążenia i śmiertelność z tego powodu, plasują Polskę wśród krajów o wysokim ryzyku zgonów. Aktualne dane wskazują, że problem będzie się nasilać. Uzasadnia to zatem potrzebę realizacji szeroko zakrojonych badań mających na celu opracowanie nowych rozwiązań technologicznych, w tym nowych postaci leków, np. koniugatów lub proleków wielkocząsteczkowych leków przeciwnadciśnieniowych. Jak już wspominałam wcześniej, koniugaty wielkocząsteczkowe umożliwiają m.in. poprawę

⁵⁶ European Pharmacopoeia 5th Edition, June 2004.

⁵⁷ Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, et al. Kardiologia Polska, 2004, 61 (Suppl. 4), 1-26.

farmakokinetyki substancji aktywnej, zwiększenie jej biodostępności, precyzyjne skierowanie do miejsca docelowego oraz ochronę przed dezaktywacją.^{H-6}

Z tego też względu, kolejnym etapem mojej pracy habilitacyjnej było otrzymanie i scharakteryzowanie homo- i kopoliestrowych koniugatów leków adrenolitycznych oraz dokonanie analizy czynników kontrolujących szybkość uwalniania substancji aktywnych z opracowanych matryc.

Prazosyna jest lekiem należącym do grupy selektywnych antagonistów receptorów α_1 -adrenergicznych. Jest pierwszym α_1 -adrenolitykiem wprowadzonym do leczenia nadciśnienia tętniczego a jej działanie polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych poprzez wybiórcze blokowanie receptorów α_1 -adrenergicznych, zlokalizowanych w ścianach naczyń krwionośnych oraz przez bezpośrednie hamowanie fosfodiesterazy i zwiększanie ilości cAMP i cGMP. Prazosyna obniża także obciążenie wstępne serca i w ten sposób prowadzi do niewielkiego zwiększania rzutu serca oraz częstości akcji serca. Przypuszcza się, że prazosyna działa również w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, gdzie hamuje układ współczulny oraz moduluje czynność baroreceptorów.^{58, 59} Prazosyna jest w większości metabolizowana w wątrobie i wydalana z kałem, a tylko niewielka jej ilość jest wydalana przez nerki w niezmienionym stanie. Biologiczny okres półtrwania leku w surowicy wynosi około $t_{1/2} = 2-3$ godziny. Alprenolol jest nieselektywnym antagonistą receptorów β -adrenergicznych, posiadającym wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną oraz właściwości stabilizujące błony komórkowe w sercu. Podawany jest doustnie, głównie w leczeniu nadciśnienia, duszniczy bolesnej oraz zaburzeniach rytmu serca. Alprenolol jest dobrze rozpuszczalny w wodzie i etanolu oraz umiarkowanie w tłuszczach, o biologicznym okresie półtrwania $t_{1/2} = 2-3$ godziny.^{H-13,60} Biodostępność alprenololu przy podaniu doustnym wynosi tylko 15 %, dlatego też wydaje się być on odpowiednim kandydatem do podawania miejscowego po zabiegu implantacji. Jak już wspominałam wcześniej, taki rodzaj podania substancji czynnej pozwala na zwiększenie jego biodostępności, utrzymanie stałego stężenia we krwi przy wydłużonym czasie działania, zwiększenie stabilności oraz zmniejszenie częstotliwości podawania.⁶⁰ Oksprenolol zaś działa zarówno na receptory β_1 - jak i β_2 -adrenergiczne. Posiada średnią wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną oraz zdolność stabilizacji błon komórkowych w sercu. Wskazaniem do stosowania oksprenololu są nadkomorowe zaburzenia rytmu serca i nadciśnienie tętnicze. Podaje się go również w leczeniu duszniczy bolesnej (zespół objawów będący następstwem choroby wieńcowej) oraz pomocniczo w nadczynności tarczycy.⁶¹ Oksprenolol jest substancją lipofilną, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego a maksymalne stężenie we krwi osiąga po ok. 1-2 godzinach. Ulega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie w 25-80 %, a wydalany jest w postaci nieaktywnych metabolitów z moczem.^{H-14}

W publikacji **H-12** przedstawiłam badania nad syntezą, charakterystyką fizykochemiczną i biologiczną oraz szybkością uwalniania prazosyny z nośników polimerowych zawierających w makrocząsteczce L-argininę i L-cytrulinę (syntezę i charakterystykę matryc poliestrowych przedstawiłam w publikacji **H-4**). Analiza kinetyki uwalniania substancji aktywnej

⁵⁸ Janiec W. Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji, tom I, PZWL, Warszawa 2008.

⁵⁹ Farmakologia Goodman & Gilmana, tom I, komplet 66-1, 2007.

⁶⁰ Sweetman S.C. Martindale: The Complete Drug Reference, 36th ed.; The Pharmaceutical Press, London, UK, 2009.

⁶¹ Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. Wydanie XX. tom II., Medical Tribune Polska, 2010.

z otrzymanych koniugatów wykazała różnice w profilach uwalniania, wynikające z różnic we właściwościach fizykochemicznych matryc polimerowych oraz wartościach ich średnich ciężarów cząsteczkowych. Dla przykładu, w pH 1.00 ± 0.05 , ilość uwolnionej prazosyny z matrycy opartej na PKL i argininie wynosiła około 30 % po 28 dniach badania, podczas gdy dla matrycy PKL-cytrulina wartość ta była w granicach 50 % (Rys. 3, 4, **H-12**). Głównym czynnikiem determinującym w tym przypadku ilość uwolnionej substancji czynnej był średni ciężar cząsteczkowy matryc polimerowych, który wynosił odpowiednio 5 780 g/mol dla matrycy PKL-arginina oraz 3 840 g/mol dla nośnika PKL-cytrulina. Natomiast ilość uwolnionej substancji czynnej z matryc polimerowych opartych na PLA była porównywalna i wynosiła około 35 % dla matrycy opartej na PLA i argininie ($M_n = 6\,250$ g/mol) oraz 37 % dla nośnika PLA-cytrulina o średnim ciężarze cząsteczkowym 6 800 g/mol. Analiza właściwości termicznych (MDSC) zsyntetyzowanych produktów wykazała, że wartość temperatury zeszklenia (T_g) otrzymanych koniugatów wielkocząsteczkowych uległa podwyższeniu (Rys. 8, **H-12**).

Publikacja **H-13** przedstawia natomiast wyniki badań nad syntezą, charakterystyką spektroskopową oraz kinetyką uwalniania alprenololu z rozgałęzionych nośników kopolimerowych o różnym składzie komonomerów w pH 7.4 ± 0.05 (poly(*rac*-laktyd-*co*-glikolid) z naturalnym rdzeniem β -escyny). Wyniki badań również wykazały ścisłą korelację między ilością uwolnionej substancji czynnej a strukturą matrycy polimerowej (głównie zawartością GL w nośniku kopolimerowym). Przykładowo, dla nośnika kopolimerowego o większej molowej zawartości GL w makrocząsteczce (escyna/PLA30/PGL70), ilość uwolnionego alprenololu wynosiła około 9 % po 1 dniu badania oraz prawie 76 % w ostatnim, czyli 33 dniu badania. Dla matrycy o równomolowej zawartości LA i GL w makrocząsteczce (escyna/PLA50/PGL50), wyniki okazały się następujące: 3 % po 1 dniu badania oraz 35 % po 33 dniach, podczas gdy dla kopolimeru składającego się w przewadze z bloków LA (escyna/PLA70/PGL30), wartości te mieściły się w granicach około 1 % po 1 dniu badania i 32 % po 33 dniach (Rys. 4, **H-13**). Istotnym również okazał się fakt, że dla badanych koniugatów, podczas prowadzenia procesu uwalniania, nie zaobserwowałam tzw. *burst release*, potwierdzając ponownie zasadność badań nad otrzymywaniem koniugatów wielkocząsteczkowych, które to pozwalają na eliminację początkowej dyfuzji substancji aktywnej z nośnika polimerowego. Wyniki kinetyki uwalniania alprenololu w warunkach *in vitro* zostały ściśle skorelowane z wynikami degradacji hydrolitycznej zsyntetyzowanych matryc kopolimerowych.

W ostatniej publikacji **H-14** opisałam syntezę, charakterystykę spektralną i biologiczną oraz kinetykę uwalniania oksprenololu z rozgałęzionych matryc kopolimerowych poly(L-laktyd-*co*- ϵ -kaprolakton), zawierających w makrocząsteczce naturalną genisteinę (syntezę i charakterystykę matryc kopolimerowych przedstawiłam w publikacji **H-8**). Uzyskane wyniki badań, zarówno profilu uwalniania substancji aktywnej z otrzymanych matryc kopolimerowych, jak i badania hydrolitycznej degradacji samych nośników polimerowych, wskazują na ścisłą zależność między ich strukturą a wspomnianymi właściwościami. Otóż, najwięcej oksprenololu uwolniło się dla matrycy o największej molowej zawartości hydrofilowego LLA w makrocząsteczce (genisteina/PLLA40/PKL10; około 33 % po 33 dniach badania), podczas gdy dla matrycy o najmniejszej molowej

zawartości LLA w makrocząsteczce (genisteina/PLLA10/PKL40) wartość ta była w granicach 11 %, również po 33 dniach prowadzenia procesu (średnie ciężary cząsteczkowe matryc kopolimerowych były zbliżone, H-8). Otrzymane wyniki badań wskazują, że skład matrycy kopolimerowej, jej właściwości fizykochemiczne (np. stopień krystaliczności) oraz średni ciężar cząsteczkowy mają duży wpływ na ilość uwolnionej substancji czynnej z zsyntetyzowanych koniugatów wielkocząsteczkowych. Ponadto, istotnym czynnikiem wpływającym na kontrolowaną ilość uwolnionej substancji farmakologicznie czynnej, może okazać się mikrostruktura kopolimeru.⁶² W związku z powyższym, w chwili obecnej trwają badania mające na celu skorelowanie ilości uwolnionego oksprenololu w warunkach *in vitro* z mikrostrukturą rozgałęzionego nośnika kopolimerowego.

Zsyntetyzowane matryce homo- i kopolimerowe, ich wodne ekstrakty oraz w niektórych przypadkach koniugaty wielkocząsteczkowe, poddane zostały ocenie toksykologicznej. Cytotoksyczność badana została z użyciem testów *Microtox*[®] i *Spirotox* oraz genotoksyczność -*Umu*-test. W obu przypadkach, uzyskane wyniki badań wykazały brak toksyczności zsyntetyzowanych produktów. Ponadto, zsyntetyzowane nośniki oksprenololu oraz jego wielkocząsteczkowe koniugaty poddane zostały testowi mikrojądrowemu z użyciem linii komórkowych gryzoni V79. Test mikrojądrowy jest metodą mającą na celu ocenę częstości występowania mikrojąder oraz innych zmian cytogenetycznych w warunkach *in vitro*. Powyższy test pozwala na ocenę uszkodzeń chromosomów oraz zaburzeń potencjału proliferacyjnego.^{H-14, 63} Przeprowadzone wyniki badania wykazały, że w żadnej z zsyntetyzowanych próbek nie nastąpił wzrost ilości mikrojąder w komórkach V79, zatem nie wykazywały one potencjału genotoksycznego.

Podsumowując powyższe badania należy stwierdzić, że udało się otrzymać i scharakteryzować liniowe i rozgałęzione poliestrowe koniugaty leków adrenolitycznych, które mogą być potencjalnie wykorzystane w technologii krótko-, średnio- i długoterminowych systemów terapeutycznych. Warto również zaznaczyć, że można oczekiwać poprawy biodostępności przyłączonej substancji czynnej oraz jej farmakokinetyki, wynikającej również z synergistycznego działania substancji aktywnej i obecnego w makrocząsteczce, naturalnego inicjatora wykazującego działanie farmakologiczne.

3-2-6. OKREŚLENIE WPŁYWU MIKROSTRUKTURY BIODEGRADOWLANEJ MATRYCY POLIMEROWEJ NA ILOŚĆ UWOLNIONEJ W WARUNKACH *IN VITRO* SUBSTANCJI LECZNICZEJ Z POLIESTROWEGO KONIUGATU LEKU PRZECIWNOWOTWOROWEGO

Z punktu widzenia zastosowań farmaceutycznych, matryca polimerowa do zastosowań w technologii *DDS* powinna posiadać odpowiednie właściwości chemiczne, fizyczne i mechaniczne. Poza tym, niezwykle ważnym aspektem jest jej mikrostruktura, która ma istotny wpływ na szybkość jej degradacji, a tym samym na profil uwalniania substancji leczniczej. Właściwości mechaniczne i szybkość degradacji nośnika polimerowego może być regulowana w szerokim zakresie poprzez modyfikację składu polimeru oraz mikrostruktury

⁶² Jelonek K, Kasperczyk J, Li S, Dobrzynski P, Janeczek H, Jarzabek B. BioMed Research International 2013, 11, ID 607351.

⁶³ OECD Guidelines for the Testing Chemicals, Section 4: Health Effects. Test No. 487 *In vitro* mammalian cell micronucleus test, 2014.

łańcucha. Modyfikacja mikrostruktury łańcucha odbywać się może poprzez zmianę warunków reakcji (czas, medium), jak również rodzaju użytego inicjatora (katalizatora).^{61,64}

Z tego też względu w publikacji **H-10** przedstawiłam wyniki badań nad wpływem mikrostruktury bioresorbowalnej matrycy polimerowej, na ilość uwolnionej przeciwnowotworowej substancji leczniczej w warunkach *in vitro*.

Kamptotecyna należy do rodziny alkaloidów monoterpenowych, wyizolowanych z drzewa *Camptotheca acuminata*.⁶⁵ Kamptotecyna i jej pochodne (irinotekan i toptekan) są powszechnie stosowane w terapii przeciwnowotworowej. Wykazują one szerokie spektrum aktywności przeciwnowotworowej, poprzez zahamowanie topoizomerazy I a w następstwie tego uszkodzenie DNA komórek rakowych. Jednakże, kliniczne zastosowanie kamptotecyny jest ograniczone ze względu na jej niską rozpuszczalność w wodzie, wysoką toksyczność i brak aktywności leczniczej spowodowanej hydrolizą pierścienia laktonowego w fizjologicznym pH. Kowalencyjne przyłączenie kamptotecyny do biodegradowalnej matrycy polimerowej pozwala na zniwelowanie powyższych słabych stron substancji leczniczej, dodatkowo zwiększając jej biodystrybucję.^{H-10}

Poliestrowe koniugaty kamptotecyny oparte na poli(*rac*-laktydzie) (ataktyczny poly(*rac*-laktyd)₁₀₀) i (ataktyczny poli(*rac*-laktyd))_{50-b}-(izotaktyczny poli(*rac*-laktyd)-*P_m*=0.79)₅₀) otrzymane zostały w reakcji syntezy z 1,6-diizocyjanianem heksanu jako łącznikiem, katalizowanej 1,6-diazabicyklo[2.2.2]oktanem (DABCO). Natomiast matryce polimerowe zsyntetyzowane zostały przez dr inż. Pawła Horeglada z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego w ramach współpracy naukowej.

Wszystkie otrzymane matryce polimerowe poddane zostały na początku badań, ocenie toksykologicznej z użyciem testów *Microtox*[®], *Protoxkit FTM* oraz *SpioTox*, które to wykazały ich nietoksyczność.^{H-10}

Proces uwalniania substancji aktywnej z matryc polimerowych prowadziłam w warunkach *in vitro*, w środowisku o pH 1 i 7.4 przez 35 dni. Zgodnie z oczekiwaniami, okazało się, że ilość uwolnionej substancji leczniczej z matrycy polimerowej (ataktyczny poly(*rac*-laktyd)₁₀₀) była wyższa od wartości uwolnionej z matrycy (ataktyczny poli(*rac*-laktyd))_{50-b}-(izotaktyczny poli(*rac*-laktyd)-*P_m*=0.79)₅₀) (odpowiednio około 20 i 6 %, pH 1 (Rys. 2, **H-10**). Natomiast w pH 7.4 (Rys. 3, **H-10**), uwolnione zostało około 7 i 4% substancji leczniczej z powyższych nośników polimerowych podczas 35 dni badania. Niższe ilości uwolnionej kamptotecyny z matrycy (ataktyczny poli(*rac*-laktyd))_{50-b}-(izotaktyczny poli(*rac*-laktyd)-*P_m*=0.79)₅₀) wyjaśniłam wyższą wartością jej krystaliczności spowodowaną obecnością bloków izotaktycznych w łańcuchu polimeru. Najbardziej istotny okazał się fakt, że ilość uwolnionej substancji leczniczej z matrycy (ataktyczny poly(*rac*-laktyd)₁₀₀) po upływie 11 dni degradacji była na poziomie 5 % i osiągnęła wartość 20 % w 35 dniu badania (Rys. 2, **H-10**). Dla matrycy zaś (ataktyczny poli(*rac*-laktyd))_{50-b}-(izotaktyczny poli(*rac*-laktyd)-*P_m*=0.79)₅₀), po uwolnieniu kamptotecyny w ilości około 4% w ciągu

⁶⁴ Kasperczyk J, Bero M. Macromolecular Chemistry and Physics 1991, 192, 1777.

⁶⁵ Wu S.F, Hsieh P.W, Wu C.C, Lee C.L, Chen S.L, Lu C.Y, Wu T.S, Chang F.R, Wu Y.C. Molecules 2008, 13, 1361.

pierwszych 2 dni, ilość uwolnionej substancji czynnej w ciągu kolejnych 33 dni była stała i wynosiła około 6 %.

3-2-7. PODSUMOWANIE

Jednym z głównych kierunków badań współczesnej farmacji jest opracowywanie nowoczesnych postaci leków umożliwiających działanie substancji czynnej w określonym miejscu, przez odpowiedni czas, przy ograniczonych do minimum skutkach ubocznych oraz najkorzystniejszym sposobie podania. Jednakże synteza leków innowacyjnych jest niezwykle trudną dziedziną farmacji. Samo wytworzenie nowej substancji leczniczej nie jest gwarantem wprowadzenia jej na rynek. W dzisiejszych czasach na około 10 000 nowych substancji jedynie 1-2 przechodzi pomyślnie przez wszystkie fazy badań klinicznych i może być następnie wprowadzona do obrotu farmaceutycznego. Jednak w przypadku nowych substancji leczniczych nieznane jest nam ich długofalowe działanie na organizm ludzki. Współczesna farmacja, poza syntezą nowych leków, zajmuje się również poprawą właściwości farmakokinetycznych leków dobrze przebadanych poprzez zmianę ich postaci farmaceutycznej. Przykładami takich działań może być projektowanie systemów terapeutycznych czy systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych z wykorzystaniem polimerów biomedycznych, w tym koniugatów wielkocząsteczkowych. Rozwiązania tego typu poprawiają komfort życia pacjentów poprzez zmniejszenie częstotliwości przyjmowania leków. Poprawiona zostaje również skuteczność terapii, ponieważ substancja lecznicza dozowana jest ze stałą częstotliwością, co pozwala na osiągnięcie stężenia terapeutycznego we krwi oraz najmniejsze ryzyko wystąpienia objawów toksycznych u większości osób w populacji.

Tematyka niniejszej pracy badawczej wpisuje się w aktualny kierunek badań współczesnej farmacji i obejmuje cykl prac poświęconych wykorzystaniu liniowych i rozgałęzionych poliestrów jako biomateriałów do zastosowań farmaceutycznych. W swojej pracy zsyntetyzowałam i scharakteryzowałam fizykochemicznie i biologicznie szereg biodegradowalnych i/lub bioresorbowalnych matryc polimerowych, które mogą znaleźć zastosowanie w opracowaniu materiałów mających bezpośredni kontakt z tkankami organizmu. Ponadto wykazałam, że takie nośniki polimerowe mogą być z powodzeniem otrzymywane w obecności naturalnych inicjatorów procesu polimeryzacji, wykazujących dodatkowo działanie farmakologiczne. Szczególnie istotnym okazały się badania nad otrzymaniem koniugatów wielkocząsteczkowych leków adrenolitycznych, leku przeciwzapalnego i antybiotyku β -laktamowego jako materiałów implantacyjnych lub systemów terapeutycznych oraz warstw polimerowych do pokrywania implantów. Na podstawie wykonanych badań dokonałam analizy czynników determinujących szybkość uwalniania substancji czynnych z otrzymanych matryc polimerowych. Uzyskane wyniki w znacznym stopniu poszerzają wiedzę na temat związków wielkocząsteczkowych aktualnie już stosowanych w medycynie i farmacji oraz mogą okazać się pomocne w poszukiwaniu nowych rozwiązań w zakresie technologii postaci leku.

Najważniejsze osiągnięcia pracy habilitacyjnej stanowią:

1. Stwierdziłam, że związki pochodzenia naturalnego typu L-arginina, L-cytrulina, kreatyna, genisteina, β -escyna, pochodna kwasu oleinowego pozyskiwanego z oleju rzepakowego oraz syntetyczny oligomer-6-argininy stanowią efektywne inicjatory polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych estrów i pozwalają na otrzymanie liniowych i rozgałęzionych matryc homo- i kopolimerowych charakteryzujących się średnim ciężarem cząsteczkowym na poziomie kilku tysięcy g/mol, adekwatnie do zastosowań biomedycznych. Ponadto, wykorzystanie tego typu inicjatorów w procesie ROP wydaje się być perspektywicznym rozwiązaniem ze względu na uniknięcie zanieczyszczeń końcowych produktów polimerycznych, katalitycznymi pozostałościami metalicznymi. Co więcej, obecność substancji naturalnej lub jej syntetycznego analogu w makrocząsteczce ma istotny wpływ na poprawę właściwości fizykochemicznych nośnika do dalszych zastosowań biomedycznych, m.in. obniżone zostają temperatura topnienia, temperatura zeszklenia, stopień krystaliczności a biokompatybilność może ulec poprawie.
2. Wykorzystanie powyższych związków jako inicjatorów ROP umożliwiło mi otrzymanie z dużą wydajnością biomedycznych poliesterów alifatycznych zawierających w makrocząsteczce substancje pochodzenia naturalnego lub ich syntetyczne analogi.
3. Użycie kreatyny i syntetycznego oligomeru-6-argininy, posiadających grupy guanidynowe w cząsteczkach, jako inicjatorów procesu ROP, pozwoliło mi na otrzymanie liniowych i rozgałęzionych matryc poliesterowych do dalszych zastosowań w technologii koniugatów wielkocząsteczkowych. Okazało się, że niezwykle istotnym czynnikiem jest wartość pK_a grup inicjujących proces ROP, która to determinuje ich reaktywność w dalszym procesie polimeryzacji.
4. W wyniku ROP β -butyrolaktonu inicjowanej glikolem polioksyetylenowym, otrzymałam i scharakteryzowałam fizykochemicznie i biologicznie amfifilowe, trójblokowe kopolimery zakończone funkcyjnymi grupami hydroksylowymi. Otrzymane produkty polimeryczne zostały kowalencyjnie przyłączone do cząsteczki dendrymeru peptydowego, zbudowanego z ośmiu cząsteczek L-lizyny, oligomeru-6-argininy i kwasu δ -aminopentanowego celem syntezy rozgałęzionej matrycy polimerowej. Analiza DLS pozwoliła na wyznaczenie wielkości cząstek otrzymanego koniugatu kopolimer amfifilowy - dendrymer peptydowy, wykazując obecność dwóch frakcji agregatów o średnicach około 306 i 405 nm. Co więcej, ocena degradacji hydrolitycznej zsyntetyzowanego koniugatu w środowisku buforu fosforanowego o $pH\ 7.0 \pm 0.05$ wykazała, że obecność w makrocząsteczce glikolu polioksyetylenowego oraz dendrymeru peptydowego pozwoliła na zwiększenie hydrofilowości układu i tym samym poprawiła właściwości fizyczne poli(β -butyrolaktonu) adekwatnie do projektowania systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych.

5. Katalityczną aktywność kwasów pochodzenia naturalnego (szczawiowego, bursztynowego i fumarowego) wykorzystałam w syntezie nośnika polimerowego zawierającego jako rdzeń centralny pochodną kwasu oleinowego. Wyniki badań wykazały, że optymalna wartość pK_a kwasów katalizujących ROP cyklicznego estru wynosi około 3. Najbardziej aktywny katalitycznie okazał się kwas fumarowy, w obecności którego otrzymałam produkty polimeryczne z najwyższą wydajnością o najwyższym średnim ciężarze cząsteczkowym i najniższej wartości polidispersyjności. Biorąc pod uwagę aspekty toksykologiczne, ekologiczne i ekonomiczne (wysoki koszt katalizatorów metaloorganicznych) należy stwierdzić, że wyznaczony kierunek badań jest w pełni uzasadniony i powinien być kontynuowany w dalszych pracach badawczych.
6. Otrzymałam i scharakteryzowałam fizykochemicznie i biologicznie rozgałęzione wielkocząsteczkowe koniugaty leku przeciwzapalnego i antybiotyku β -laktamowego do zastosowań jako powłoki polimerowe materiałów implantacyjnych. Stwierdziłam, że szybkość uwalniania substancji aktywnych zależała przede wszystkim od pH środowiska oraz właściwości fizykochemicznych nośnika polimerowego. Ponadto, uzyskane wyniki wykazały, że połączenie substancji leczniczej z matrycą polimerową poprzez wiązanie estrowe pozwoliło na uzyskanie kontrolowanego uwalniania substancji aktywnych z jednoczesną poprawą ich właściwości fizycznych (np. rozpuszczalności w wodzie).
7. Zsyntetyzowałam i scharakteryzowałam fizykochemicznie i biologicznie, homo- i kopoliestrowe koniugaty leków adrenolitycznych (prazosyny, oksprenololu i alprenololu) do zastosowań jako krótko-, średnio- i długoterminowe materiały implantacyjne lub komponenty systemów terapeutycznych. Analizując wyniki kinetyki uwalniania substancji aktywnych z otrzymanych koniugatów, wykazałam ścisłą zależność między szybkością uwalniania substancji leczniczych a właściwościami fizykochemicznymi i średnim ciężarem cząsteczkowym matryc polimerowych. Istotnym również okazał się fakt, że dla badanych koniugatów, podczas prowadzenia procesu uwalniania, nie zaobserwowałam tzw. *burst release*, potwierdzając ponownie zasadność badań nad otrzymywaniem koniugatów wielkocząsteczkowych, które to pozwalają na eliminację początkowej dyfuzji substancji aktywnej z nośnika polimerowego. Warto również zaznaczyć, że należy oczekiwać poprawy biodostępności przyłączonej substancji czynnej oraz jej farmakokinetyki, wynikającej również z synergistycznego działania substancji aktywnej i obecnego w makrocząsteczce, naturalnego inicjatora wykazującego działanie farmakologiczne. Tego typu homo- i kopoliestrowe koniugaty prazosyny, oksprenololu i alprenololu nie zostały do tej pory opisane w literaturze naukowej i patentowej.
8. Wykazałam, że mikrostruktura bioresorbowalnej matrycy polimerowej ma istotny wpływ na ilość uwolnionej, przeciwnowotworowej substancji leczniczej w warunkach *in vitro*. Po raz pierwszy porównałam profile uwalniania kamptotecyny z nośników bioresorbowalnych o różnej mikrostrukturze (ataktyczny poly(*rac*-laktyd)₁₀₀)

i (ataktyczny poli(*rac*-laktyd))₅₀-*b*-(izotaktyczny poli(*rac*-laktyd)- $P_m=0.79$)₅₀). Wyniki badań wykazały, że ilość uwolnionej substancji leczniczej z matrycy: (ataktyczny poli(*rac*-laktyd))₁₀₀ poddanej przez 11 dni degradacji była na poziomie 5 % i osiągnęła wartość 20 % w 35 dniu badania. Natomiast dla matrycy (ataktyczny poli(*rac*-laktyd))₅₀-*b*-(izotaktyczny poli(*rac*-laktyd)- $P_m=0.79$)₅₀, po uwolnieniu kamptotecyny w ilości około 4% w ciągu pierwszych 2 dni, ilość uwolnionej substancji czynnej w ciągu kolejnych 33 dni była stała i wynosiła około 6 %. Opracowane wielkocząsteczkowe koniugaty leku przeciwnowotworowego stanowią nowatorskie rozwiązanie w technologii poliestrowych materiałów implantacyjnych.

4. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE

Po ukończeniu studiów magisterskich, w roku 2000, podjęłam studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Prace badawcze realizowałam w Zakładzie Katalizy Homogennej i Chemii Metaloorganicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, na kierunku chemia i technologia chemiczna. Dotyczyły one reakcji niklocenu ze związkami litoorganicznymi w obecności alkinów, a ich głównym celem było wyjaśnienie przebiegu reakcji oraz zaproponowanie mechanizmu tworzenia wyodrębnionych produktów. Otrzymane produkty metaloorganiczne typu $\{CpNiR\}$ ($R = CH_3, Ph, C\equiv CPh$) zastosowałam jako katalizatory reakcji polimeryzacji i oligomeryzacji terminalnych i nieterminalnych alkinów.

W celu zbadania przebiegu reakcji niklocenu ze związkami litoorganicznymi w obecności alkinów, wykonałam szereg reakcji niklocenu z metylolitem, fenyloitem oraz soli litowej 1-fenyloetynu w obecności 1,2-di(trimetylosililo)etynu i 1-fenyloetynu. Okazało się, że w wyniku ich przebiegu, powstaje szereg nowych kompleksów nikloorganicznych (kompleksy dwu- i czteroniklowe). Wykonane pomiary rentgenograficzne oraz analiza spektroskopowa wydzielonych związków pozwoliła na zaproponowanie mechanizmu przebiegu powyższych reakcji. Ciekawym produktem okazał się kompleks dwunikłowy $CpNi(\mu-\eta^2-\eta^2-PhC\equiv CSiMe_3)NiCp$ powstający w wyniku reakcji *cross-couplingu* oraz nowe, dotychczas nieznanne związki czteroniklowe, powstające na drodze insercji 1-fenyloetynu w wiązanie Ni-C. Wyizolowane i scharakteryzowane związki nikloorganiczne nasunęły przypuszczenie, że w podanych warunkach może przebiegać reakcja oligomeryzacji lub polimeryzacji alkinów. Dlatego też, w dalszym etapie pracy zajęłam się reakcjami polimeryzacji alkinów (1,2-difenyloetynu, 1-fenyloetynu, 2-butyne, 1-fenylo-1-propynu, 1,2-di(trimetylosililo)etynu oraz 1-(trimetylosililo)etynu na układach katalitycznych typu $\{CpNiR\}$, gdzie $R = CH_3, Ph, C\equiv CPh$. W wyniku przeprowadzonych badań, otrzymałam szereg interesujących produktów polimerycznych i oligomerycznych, cyklicznych jak i liniowych, które scharakteryzowałam za pomocą technik spektroskopowych (1H i ^{13}C NMR, FT-IR), spektrometrii mas (MALDI-TOF) i chromatografii gazowej (GC). Badania, które wykonałam wykazały, że przebieg reakcji polimeryzacji oraz jej mechanizm, zależał w dużej mierze od budowy użytego alkinu. Wykonana analiza MALDI-TOF MS pozwoliła na określenie grup końcowych tworzących się produktów polimerycznych, na podstawie

których zaproponowałam koordynacyjno-insercyjny mechanizm polimeryzacji i oligomeryzacji alkinów na badanych katalizatorach nikloceńowych.

Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań eksperymentalnych zostały opublikowane w czterech artykułach (publikacje **A1-A4**) o łącznym IF = 5.794 i punktacji według MNiSzW = 38 oraz na 7 doniesieniach zjazdowych (3 referaty i 4 plakaty), na konferencjach krajowych i zagranicznych (Załącznik 6).

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora pracowałam w Instytucie Inżynierii Materiałów Polimerowych i Barwników, w Oddziale Elastomerów i Technologii Gumy w Piastowie na stanowisku adiunkta (dawniej Instytut Przemysłu Gumowego „STOMIL”). W początkowym okresie zatrudnienia, zostałam włączona w cykl prac badawczych prowadzonych przez zespół dr inż. Cezarego Dębka, który dotyczył chemii i technologii elastomerów (również do celów biomedycznych). Równoległym kierunkiem moich prac badawczych była tematyka związana z ekologią odpadów polimerowych, którą realizowałam w ramach pracy statutowej Instytutu. Głównym celem badawczym tych działań było zbadanie możliwości prowadzenia procesu pirolizy zużytych wyrobów polimerowych, przeprowadzenie badań nad procesem wytwarzania z nich półproduktów dla przemysłu paliwowego oraz podjęcie prób opracowania receptur paliw, zawierających jako dodatki produkty otrzymane w procesach rozkładu zużytych odpadów polimerowych. Efektem tej pracy były trzy publikacje, które ukazały się w takich czasopismach jak *Elastomery* (publikacje **A5** i **A6**) czy *Polimery* (publikacja **A7**). Dodatkowo, w tamtym okresie zatrudnienia, byłam członkiem Stowarzyszenia „Ekoguma”, w którym to prowadziłam działalność informacyjną i integracyjną, wygłaszając seminaria i szkolenia dla producentów wyrobów elastomerowych oraz przedsiębiorstw zajmujących się przetwarzaniem i zagospodarowaniem odpadów polimerowych.

W październiku 2005 roku rozpoczęłam pracę w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w zespole Prof. dr hab. Wacława Kołodziejewskiego, na stanowisku adiunkta. Współpracując z dr hab. inż. Marcinem Sobczakiem podjęłam się tematyki zastosowania biodegradowalnych i/lub bioresorbowalnych polimerów (głównie poliestrów) w medycynie i farmacji. Celem pierwszych podjętych badań była możliwość zastosowania naturalnych aminokwasów białkowych w polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych estrów jako oryginalne i perspektywiczne rozwiązanie w zakresie syntezy poliestrów biomedycznych (publikacja **A10**), oznaczenie pozostałości katalitycznych metali w biomedycznych materiałach poliestrowych i poliwęglanowych (publikacja **A12**), a także synteza oraz badania spektroskopowe produktów enzymatycznej i hydrolitycznej degradacji polimerów biomedycznych. W tym samym czasie, we współpracy z dr hab. inż. Marcinem Sobczakiem, podjęłam również pierwsze badania nad otrzymaniem wielkocząsteczkowego koniugatu fluorochinolonu (publikacja **A11**).

We wrześniu 2007 roku rozpoczęłam staż podoktorski w Alberta Lipid Utilization Program, Uniwersytetu Alberta w Edmonton (Kanada) pod kierunkiem Prof. Suresha S. Narine. W tym czasie swoje badania skoncentrowałam nad wykorzystaniem oleju rzepakowego (*Canola Oil*) do syntezy polimerów funkcjonalnych, mogących znaleźć wykorzystanie jako systemy

dostarczania substancji leczniczych lub innych związków bioaktywnych. Z racji tego, że kwas oleinowy jest naturalnym kwasem tłuszczowym a jego funkcjonalizacja jest możliwa ze względu na obecność w cząsteczce wiązania podwójnego między 9 a 10 atomem węgla, stał się on przedmiotem mojego szczególnego zainteresowania. Pracując w laboratorium Profesora Suresha Narine nawiązałam liczne kontakty naukowe, szczególnie ze specjalistami z zakresu fizyki materiałowej (dr Xiaohua Kong). Współpraca naukowa połączona z wymianą wiedzy okazały się być pomocne w interpretacji i rozwiązaniu wielu nieścisłości wynikających z molekularnej struktury materiałów oraz ich właściwości. Ze względu na dostęp do zaawansowanej aparatury badawczej, zyskałam też tam możliwość zapoznania się z innymi, dotychczas przeze mnie niewykorzystywanymi technikami pomiarowymi, typu: analiza termogravimetryczna (TGA), dyfraktometria rentgenowska (XRD), mikroskopia polaryzacyjna oraz skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC). Wymiernym efektem badań nad wykorzystaniem pochodnej kwasu oleinowego jako inicjatora polimeryzacji cyklicznego estru jest współautorstwo dwóch publikacji, stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego (**H-2**, **H-3**).

Po powrocie do kraju w 2009 roku podjęłam współpracę z Prof. dr hab. Wojciechem Kamyszem z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z zakresie syntezy peptydów i dendrymerów peptydowych do wykorzystania ich w syntezie nośników wielkocząsteczkowych substancji aktywnych. Wyniki tych badań były sukcesywnie przeze mnie publikowane (**H-7**, **H-11**) oraz prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych (*Załącznik 6*). W tym samym czasie rozpoczęłam również współpracę z Profesorem dr hab. Grzegorzem Nałęcz-Jaweckim z Zakładu Badania Środowiska, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w zakresie oceny toksykologicznej zsyntetyzowanych materiałów polimerowych i koniugatów wielkocząsteczkowych.

Moje badania naukowe nie skupiają się jedynie nad syntezą poliestrowych nośników leków adrenolitycznych, leku przeciwzapalnego, przeciwnowotworowego oraz antybiotyku β -laktamowego jako materiałów implantacyjnych oraz warstw polimerowych do pokrywania implantów o działaniu bakteriobójczym lub przeciwzapalnym. Jestem współautorem publikacji, w których zostały otrzymane i scharakteryzowane biodegradowalne, przeciwbakteryjne poliuretany (publikacje **A13** i **A25**), alifatyczne poli(amido)uretany jako nośniki 5-fluorouracylu (publikacja **A14**) oraz elastomery poliuretanowe do zastosowań biomedycznych (publikacja **A18**). Dodatkowo moje badania naukowe koncentrują się również nad wielkocząsteczkowymi koniugatami leków przeciwnowotworowych (publikacja **A24**) i peptydów przeciwbakteryjnych (publikacje **A23** i **A26**).

W roku 2012 podjęłam współpracę z dr Joanną Kolmas z Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydziału Farmaceutycznego WUM, która dotyczy opracowania oraz badań nad właściwościami kompozytów polimerowo-apatytowych zawierających selen oraz bisfosfoniany (grant NCN (DEC-2011/03/D/ST5/05793), w którym jestem głównym wykonawcą). Dotychczas przeprowadzone badania nad syntezą i charakterystyką (fizykochemiczną, mechaniczną i biologiczną) kompozytów poliestrowo- oraz poliuretanowo-apatytowych poszerzyły znacząco wiedzę w dziedzinie tworzenia nowych

biomateriałów jako materiałów kościozastępczych jak i metodologii badania ich właściwości (publikacje **A27** i **A31**). Badania te dostarczyły ciekawych informacji na temat wpływu substytucji części jonów fosforanowych jonami selenianowymi (IV oraz VI) na właściwości apatytów (publikacje **A28** i **A32**) (wyniki przeprowadzonych badań zostały również prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych; *Załącznik 6*).

Ciekawym nurtem moich zainteresowań naukowych są również badania nad opracowaniem implantacyjnych systemów dozowania substancji leczniczej o działaniu antynowotworowym immobilizowanego na matrycy polimerowej (Grant NCN (DEC-2013/09/B/ST5/03480), realizowane w konsorcjum z Katedrą Chemii i Technologii Polimerów Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej (zespół Prof. dr hab. inż. Zbigniewa Florjańczyka). Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań, uzyskanych również we współpracy z dr inż. Pawłem Horegladem z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego wykazały, że mikrostruktura matrycy polimerowej w znaczący sposób determinuje ilość uwolnionej substancji przeciwnowotworowej (**H-10**, wyniki tych badań zostały również prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych; *Załącznik 6*).

Tematyka syntezy i charakterystyki biodegradowalnych i/lub bioresorbowalnych matryc polimerowych oraz koniugatów wielkocząsteczkowych jest również realizowana w ramach Mini-grantów studenckich, przez studentów IV i V roku Wydziału Farmaceutycznego WUM, wykonujących prace magisterskie pod moją bezpośrednią opieką lub też pracujących w Kole Naukowym „SPEKTRUM”.

Jestem również promotorem pomocniczym pracy doktorskiej mgr Karoliny Żółtowskiej, której tematyka skupia się nad syntezą i analizą polimerowych nośników epirubicyny i cyklofosfamidu oraz opiekunem pomocniczym mgr Urszuli Piotrowskiej, która zajmuje się syntezą oraz charakterystyką wielkocząsteczkowych nośników peptydów, a której przewod doktorski zostanie otwarty 27 stycznia 2016 roku.

5. PLANY BADAWCZE

Obecnie moja praca naukowa skupia się przede wszystkim wokół syntezy i charakterystyki biodegradowalnych i/lub bioresorbowalnych matryc poliestrowych (liniowych i rozgałęzionych), wielkocząsteczkowych koniugatów m.in. leków adrenolitycznych, przeciwnowotworowych, przeciwzapalnych, peptydów antybakteryjnych oraz kompozytów polimerowo-apatytowych zawierających selen i bisfosfoniany. W mojej przyszłej pracy naukowej a dotyczącej dotychczas otrzymanych produktów polimerowych, chciałabym poszerzyć spektrum wykonanych już analiz o:

1. Wykonanie dodatkowych badań mających na celu ustalenie korelacji między strukturą i mikrostrukturą matrycy polimerowej a kinetyką uwalniania przyłączonych kowalencyjnie substancji aktywnych w różnych warunkach (np. różne pH, temperatura);
2. Wykonanie długoterminowych badań stabilności zsyntetyzowanych matryc polimerowych i koniugatów wielkocząsteczkowych;
3. Wykonanie badań *in vivo* otrzymanych wcześniej materiałów;

4. Wykonanie badań mających na celu określenie synergistycznego działania naturalnego inicjatora znajdującego się w makrocząsteczce i wykazującego działanie farmakologiczne z przyłączoną substancją aktywną (na przykład argininy i prazosyny (H-12)).

W swojej przyszłej pracy naukowej chciałabym skoncentrować się na następujących nowych kierunkach badawczych:

1. Wykorzystaniu związków magnezoorganicznych jako katalizatorów polimeryzacji z otwarciem pierścienia różnych cyklicznych estrów i eterów;
2. Syntezie i charakterystyce strukturalnej, fizykochemicznej i biologicznej (linie komórkowe, ocena toksykologiczna) wielkocząsteczkowych koniugatów leków przeciwnadciśnieniowych (zagadnienia te są tematem projektu o finansowanie którego staram się w chwili obecnej, a złożonego do konkursu SONATA BIS 5);
3. Opracowaniu nowych kompozytów hydroksyapatyt/polimer zawierających jony potasu i leki przeciwnadciśnieniowe.

6. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA

6-1. WYKAZ PUBLIKACJI

Opublikowane artykuły naukowe wymieniono w kolejności chronologicznej. Publikacje wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej oznaczono dodatkowo pogrubioną czcionką. Impact factor (IF) czasopism podano według danych z lat jej publikacji.

Wykaz artykułów naukowych opublikowanych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora:

- A1.** S. Pasynkiewicz, A. Pietrzykowski, **E. Olędzka**, J. Wang: „Nickel Mediated Coupling of Organic Ligands”, *Polish of Journal Chemistry* 2003, 77(6), 701-707. IF = 0.515; MNiSzW = 8 pkt
- A2.** S. Pasynkiewicz, A. Pietrzykowski, **E. Olędzka**, B. Kryza-Niemiec, J. Lipkowski, R. Anulewicz-Ostrowska: „Reactions of nickelocene with methyllithium in the presence of bis(trimethylsilyl)acetylene”, *Inorganica Chimica Acta* 2003, 350, 520-526. IF = 1.578; MNiSzW = 10 pkt
- A3.** S. Pasynkiewicz, **E. Olędzka**, A. Pietrzykowski: „Polymerization of alkynes on nickelocene based catalysts: consideration of polymerization mechanism”. *Journal of Molecular Catalysis* 2004, 222(1-2), 117-124. IF = 2.316; MNiSzW = 11 pkt
- A4.** S. Pasynkiewicz, **E. Olędzka**, A. Pietrzykowski: „Nickelocene catalysts for polymerization of alkynes - mechanistic aspects”, *Applied of Organometallic Chemistry* 2004, 18(11), 583-588. IF = 1.385; MNiSzW = 9 pkt

Wykaz artykułów naukowych opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora:

- A5.** A. Łuksa, **E. Olędzka**, M. Sobczak, C. Debek: „Piroliza jako jedna z metod recyklingu recyklingu odpadów polimerowych”, *Elastomery*, 2005, 9(5), 30-36. IF = 0; MNiSzW = 0 pkt
- A6.** A. Łuksa, **E. Olędzka**, M. Sobczak: „Zagospodarowanie zużytych wyrobów gumowych w przemyśle paliwowym”, *Elastomery*, 2005, 9(1), 25-31. IF = 0; MNiSzW = 0 pkt
- A7.** **E. Olędzka**, L. Pyskło, A. Łuksa, M. Sobczak: „Piroliza zużytych opon w aspekcie technicznym i ekonomicznym oraz uszlachetnianie otrzymywanych produktów”, *Polimery* 2006, 51(6), 407-414. IF = 1.137; MNiSzW = 15 pkt
- A8.** M. Sobczak, **E. Olędzka**, W. L. Kołodziejcki, R. Kuzmich: „Polimery do zastosowań farmaceutycznych”, *Polimery* 2007, 52(6), 411-420. IF = 1.376; MNiSzW = 27 pkt
- A9. (H-1)** **E. Olędzka**, M. Sobczak, W. L. Kołodziejcki: „Polimery w medycynie - przegląd dotychczasowych osiągnięć”, *Polimery* 2007, 52(11-12), 795-803. IF = 1.376; MNiSzW = 27 pkt
- A10.** M. Sobczak, **E. Olędzka**, W. L. Kołodziejcki: NOTE: “Polymerization of cyclic esters using aminoacid initiators”, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* 2008, 45(10), 872-877. IF = 0.720; MNiSzW = 20 pkt
- A11.** M. Sobczak, E. Witkowska, **E. Olędzka**, W. L. Kołodziejcki: „Synthesis and structural analysis of polyester prodrugs of norfloxacin”, *Molecules* 2008, 13(1), 96-106. IF = 1.252; MNiSzW = 20 pkt
- A12.** M. Sobczak, A. Plichta, **E. Olędzka**, A. Jaklewicz, M. Kuras, A. Cwil, W. L. Kołodziejcki, Z. Florjanczyk, Z. K. Szatan, I. Udzielak: “Some spectrometric determination of metals in aliphatic polyester and polycarbonate biomedical polymers”, *Polimery* 2009, 54(2), 114-119. IF = 0, MNiSzW = 27 pkt
- A13.** M. Sobczak, **E. Olędzka**, C. Dębek: „Synthesis of biodegradable antimicrobial polyurethanes”, *Engineering of Biomaterials* 2011, 106-108, 30-34. IF = 0, MNiSzW = 7 pkt
- A14.** M. Sobczak, M. Hajdaniak, **E. Olędzka**, P. Goś, W. L. Kołodziejcki: „Use of aliphatic poly(amide urethane)s for the controlled release of 5-fluorouracil”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 46(3), 914-918. IF = 3.346; MNiSzW = 35 pkt

- A15. (H-2) E. Oledzka, X. Kong, S. S. Narine: "Synthesis and characterization of novel lipid functionalized poly(ϵ -caprolactone)s", *Journal of Applied Polymer Science* 2011, 119(3), 1848-1856, IF = 1.289; MNiSzW = 25 pkt
- A16. (H-3) E. Oledzka, S. S. Narine: "Organic acids catalyzed polymerization of ϵ -caprolactone: Synthesis and characterization", *Journal of Applied Polymer Science* 2011, 119(4), 1873-1882, IF = 1.289, MNiSzW = 25 pkt
- A17. (H-4) E. Oledzka, K. Sokolowski, M. Sobczak, W. Kołodziejski: " α -Amino acids as initiators of ϵ -caprolactone and L,L-lactide polymerization", *Polymer International* 2011, 60(5), 787-793, IF = 1.902, MNiSzW = 30 pkt
- A18. M. Sobczak, C. Debek, E. Oledzka, G. Nałecz-Jawecki, W. L. Kołodziejski, M. Rajkiewicz: „Segmented polyurethane elastomers derived from aliphatic polycarbonate and poly(ester-carbonate) soft segments for biomedical applications”, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2012, 50(18), 3904-3913. IF = 3.543, MNiSzW = 40 pkt
- A19. (H-5) E. Oledzka, D. Kaliszewska, M. Sobczak, A. Raczak, P. Nickel, W. Kołodziejski: „Synthesis and properties of a star-shaped poly(ϵ -caprolactone)-ibuprofen conjugate”, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 2012, 23(16), 2039-2054, IF = 1.700, MNiSzW = 30 pkt
- A20. M. Sobczak, K. Żółtowska, G. Nałecz-Jawecki, E. Oledzka, A. Jaklewicz, W. L. Kołodziejski: „Preliminary evaluation of cytotoxicity of the biomedical poly(ϵ -caprolactone)s obtained in the presence of tin octanoate”, *Engineering of Biomaterials* 2012, 15(114), 41-45. IF = 0, MNiSzW = 7 pkt
- A21. (H-7) E. Oledzka, M. Sobczak, M. Kołakowski, B. Kraska, W. Kamysz, W. Kołodziejski: "Development of creatine and arginine-6-oligomer for the ring-opening polymerization of cyclic esters", *Macromolecular Research* 2013, 21(2), 161-168, IF = 1.682, MNiSzW = 25 pkt
- A22. (H-8) E. Oledzka: "Synthesis of genistein-containing star-shaped homo- and copolyesters by the ring-opening polymerization", *Polymer Bulletin*, 2013, 70(9), 2587–2597, IF = 1.491, MNiSzW = 25 pkt
- A23. M. Sobczak, C. Dębek, E. Oledzka, R. Kozłowski: "Polymeric systems of antimicrobial peptides - strategies and potential applications", *Molecules* 2013, 18(11), 14122-14137. IF = 2.095, MNiSzW = 30 pkt
- A24. M. Sobczak, E. Oledzka, M. Kwietniewska, G. Nałecz-Jawecki, W. Kołodziejski: "Promising macromolecular conjugates of camptothecin - the synthesis,

- characterization and *in vitro* studies”, *Journal of Macromolecular Science, Part A Pure and Applied Chemistry* 2014, 51(3), 254-262. IF = 0.809, MNiSzW = 20 pkt
- A25. K. Żółtowska, M. Sobczak, **E. Olędzka**: “Polyurethanes in pharmacy - current state and perspectives of the development”, *Polimery* 2014, 59(10), 689-698. IF = 0.633, MNiSzW = 15 pkt
- A26. M. Sobczak, W. Kamysz, W. Tyszkiewicz, C. Dębek, R. Kozłowski, **E. Olędzka**, U. Piotrowska, G. Nalecz-Jawecki, A. Plichta, D. Grzywacz, E. Furtak: “Biodegradable macromolecular conjugates of citropin: Synthesis, characterization and *in vitro* efficiency study”, *Reactive & Functional Polymers* 2014, 83, 54-61. IF = 2.515, MNiSzW = 35 pkt
- A27. J. Kolmas, M. Sobczak, **E. Olędzka**, G. Nałęcz-Jawecki, C. Dębek: “Synthesis, characterization and *in vitro* evaluation of new composite bisphosphonate delivery systems”, *International Journal of Molecular Sciences* 2014, 15(9), 16831-16847. IF = 2.862, MNiSzW = 30 pkt
- A28. J. Kolmas, **E. Oledzka**, M. Sobczak, G. Nałęcz-Jawecki: “Nanocrystalline hydroxyapatite doped with selenium oxyanions: a new material for potential biomedical applications”, *Materials Science and Engineering C - Materials for Biological Applications* 2014, 39, 134-142. IF = 3.088, MNiSzW = 30 pkt
- A29. (H-9) **E. Oledzka**, M. Sobczak, G. Nalecz-Jawecki, A. Skrzypczak, W. Kolodziejski: “Ampicillin-ester bonded branched polymers: characterization, cyto-, genotoxicity and controlled drug-release behavior”, *Molecules* 2014, 19(6), 7543-7556, IF = 2.416, MNiSzW = 30 pkt
- A30. (H-10) **E. Oledzka**, P. Horeglad, Z. Gruszczyńska, A. Plichta, G. Nałęcz-Jawecki, M. Sobczak: “Polylactide conjugates of camptothecin with different drug release abilities”, *Molecules* 2014, 19(12), 19460-19470, IF = 2.416, MNiSzW = 30 pkt
- A31. **E. Oledzka**, M. Sobczak, J. Kolmas, G. Nalecz-Jawecki: “Selenium-substituted hydroxyapatites/biodegradable polymers/pamidronate combination scaffold for the therapy of bone tumor”, *International Journal of Molecular Sciences* 2015, 16(9), 22205-22222. IF = 2.862, MNiSzW = 30 pkt
- A32. J. Kolmas, M. Kuras, **E. Oledzka**, M. Sobczak: “A solid-state NMR study of selenium substitution into nanocrystalline hydroxyapatite”, *International Journal of Molecular Sciences* 2015, 16(5), 11452-11464. IF = 2.862, MNiSzW = 30 pkt
- A33. K. Żółtowska, M. Sobczak, **E. Olędzka**: “Novel zinc-catalytic systems for ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone”, *Molecules* 2015, 20(2), 2816-2827. IF = 2.416, MNiSzW = 30 pkt

- A34. (H-11) E. Olędzka, P. Sliwerska, M. Sobczak, B. Kraska, W. Kamysz, G. Nalecz-Jawecki, W. Kołodziejski: "Peptide dendrimer functionalized with amphiphilic triblock copolymers: Synthesis and characterization", *Macromolecular Chemistry and Physics* 2015, 216(12), 1365-1375, IF = 2.616, MNiSzW = 30 pkt
- A35. (H-12) E. Olędzka, A. Sawicka, M. Sobczak, G. Nalecz-Jawecki, A. Skrzypczak, W. Kołodziejski: "Prazosin-conjugated matrices based on biodegradable polymers and α -amino acids-synthesis, characterization, and *in vitro* release study", *Molecules* 2015, 20(8), 14533-14551, IF = 2.416, MNiSzW = 30 pkt
- A36. (H-13) E. Olędzka, D. Pachowska, M. Sobczak, A. Lis-Cieplak, G. Nalecz-Jawecki, A. Zgadzaj, W. Kołodziejski: „Conjugation of β -adrenergic antagonist alprenolol to implantable polymer-aescin matrices for local delivery", *Polymers* 2015, 7(9), 1820-1836, IF = 3.681, MNiSzW = 35 pkt
- A37. K. Żółtowska, U. Piotrowska, E. Olędzka, M. Sobczak: „Efficient diethylzinc/gallic acid and diethylzinc/gallic acid ester catalytic systems for the ring-opening polymerization of rac-lactide", *Molecules* 2015, 20(12), 21909-21923, IF = 2.416, MNiSzW = 30 pkt
- A38. (H-14) E. Olędzka, M. Dyrka, M. Sobczak, A. Zgadzaj, G. Nalecz-Jawecki: "An alternative approach to controlled release of oxprenolol from the implantable delivery system based on biodegradable copolymer and genistein", *Journal of Macromolecular Science, Part A. Pure and Applied Chemistry* 2016, 53(3), 1-8, IF = 0.809, MNiSzW = 20 pkt

6.2. ROZDZIAŁY W KSIĄŻKACH

1. (H-6) E. Olędzka, M. Sobczak, "Polymers in the pharmaceutical applications - natural and bioactive initiators and catalysts in the synthesis of biodegradable and bioresorbable polyesters and polycarbonates" (Chapter 7); *Innovations in Biotechnology*, Book 2, Edytor Dr. Eddy C. Agbo, InTech, Croatia 2012, 139-160, ISBN: 978-953-51-0096-6; IF = 0 (około 13 000 pobrań), MNiSzW = 0 pkt

6-3. UZYSKANE PATENTY

1. M. Sobczak, T. Ciach, M. Andrzejczyk, E. Olędzka, J. Kolmas, W. L. Kołodziejski: „Biodegradowalny poliuretanowy implant zawierający paklitaksel oraz sposób otrzymywania biodegradowalnego poliuretanowego implantu zawierającego paklitaksel". Data przyznania 18.02.2015, nr: P. 400719

2. M. Sobczak, E. Witkowska, **E. Olędzka**, W. L. Kołodziejski: „Metoda syntezy nowych poliestrowych proleków chinolonów”. Data przyznania 29.06.2012, nr. P. 211729

6-4. UDZIAŁ W WAŻNIEJSZYCH KONFERENCJACH NAUKOWYCH

1. **E. Olędzka**, S. Pasynkiewicz, A. Pietrzykowski, R. Anulewicz: "Reactions of nickelocene with lithium alkynyl complexes", XIVth FECHEM Conference on Organometallic Chemistry; Wrzesień 2001, Gdańsk, Polska – poster.
2. **E. Olędzka**, S. Pasynkiewicz, A. Pietrzykowski: "Reactions of nickelocene with lithium alkynyl compounds", VIIth Regional Seminar of Ph.D.-Students on Organometallic and Coordination Chemistry; Marzec 2002, Bad Kösen, Niemcy – wystąpienie ustne.
3. **E. Olędzka**, S. Pasynkiewicz, A. Pietrzykowski: "Nickelocene catalysts - polymerization of alkynes", XXIIIrd Poland-Germany Colloquy on Organometallic Chemistry; Kwiecień 2003, Wierzba, Polska – poster.
4. S. Pasynkiewicz, **E. Olędzka**, A. Pietrzykowski: "Nickelocene in catalysis of acetylenes – mechanistic aspects", XVth FECHEM Conference on Organometallic Chemistry; August 2003, Zurich, Szwajcaria – wystąpienie ustne.
5. **E. Olędzka**, S. Pasynkiewicz, A. Pietrzykowski: "Nickelocene based catalysts in the polymerization and oligomerization of alkynes", VIIIth Seminar of Ph.D.-Students on Organometallic Chemistry; September 2003, Hrubá Skála, Czechy – wystąpienie ustne.
6. **E. Olędzka**, S. Pasynkiewicz, A. Pietrzykowski: "Nickelocene based catalysts in the polymerization and oligomerization of alkynes", I Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików; Maj 2004, Warszawa, Polska – poster.
7. **E. Olędzka**, S. Pasynkiewicz, A. Pietrzykowski: "Nickelocene based catalysts in the polymerization and oligomerization of alkynes", XLVII Zjazd PTChem i SITPChem; Wrzesień 2004, Wrocław, Polska – poster.
8. **E. Olędzka**, C. Dębek, J. Magryta: „CR and NBR vulcanizates: The influence of carbon black and oil on their dynamic properties”, 8th European Symposium on Polymer Blends Eurofillers; Maj 2005, Bruges, Belgia – poster.
9. **E. Olędzka**, X. Kong, S. S. Narine: "Synthesis and characterization of novel lipids functionalized polymers", 52 Zjazd PTChem i SITPChem; Wrzesień 2009, Łódź, Polska – poster.
10. **E. Olędzka**, K. Sokołowski, M. Sobczak, W. Kołodziejski: “ α -aminokwasy jako nowe inicjatory polimeryzacji ϵ -kaprolaktonu i L,L-laktydu”, XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego; Wrzesień 2010, Gdańsk, Polska – poster.
11. M. Sobczak, P. Goś, W. L. Kołodziejski, **E. Olędzka**: „Polimeryzacja z otwarciem pierścienia monomerów heterocyklicznych w obecności aminokwasów jako inicjatorów”, XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego; Wrzesień 2010, Gdańsk, Polska – poster.

12. E. Olędzka, K. Sokołowski, M. Sobczak, W. Kołodziejski: "Development of α -amino acids initiators for the ring-opening polymerization of cyclic esters", 54 Zjazd PTChem i SITPChem; Wrzesień 2011, Lublin, Polska – poster.
13. M. Sobczak, C. Debek, E. Olędzka, W. Kołodziejski, P. Goś: „Synthesis and characterization of antimicrobial polyurethanes”, 54 Zjazd PTChem i SITPChem; Wrzesień 2011, Lublin, Polska – poster.
14. M. Sobczak, E. Olędzka, C. Dębek: „Synthesis of biodegradable antimicrobial polyurethanes”, 21st Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine; Październik 2011, Rytro, Polska – poster.
15. M. Sobczak, K. Żółtowska, G. Nalecz-Jawecki, E. Olędzka, A. Jaklewicz, W. L. Kołodziejski: „Preliminary evaluation of cytotoxicity of the biomedical poly(ϵ -caprolactone)s obtained in the presence of tin octanoate”, 22nd Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine: Październik 2012, Rytro, Polska – poster.
16. M. Sobczak, E. Olędzka, Ł. Pajchel, W. Kołodziejski: „Use of aliphatic polyesters and poly(ester-carbonate)s for controlled release of paclitaxel”, Nano-Biotechnologia PL 2012 Conference: Wrzesień 2012, Warszawa, Polska – poster.
17. E. Olędzka, M. Kolakowski, M. Sobczak, W. Kołodziejski: “Kreatyna i oligo-6-arginina jako naturalne inicjatory polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych estrów”, 55 Zjazd PTChem i SITPChem; Wrzesień 2012, Białystok, Polska – poster.
18. M. Sobczak, E. Olędzka, W. L. Kołodziejski: „Synteza poliestrowych koniugatów paklitakselu o założonej kinetyce uwalniania”, 55 Zjazd PTChem i SITPChem; Wrzesień 2012, Białystok, Polska – poster.
19. M. Sobczak, E. Olędzka, W. L. Kołodziejski: „Nowe poliuretanowe koniugaty 5-fluorouracylu”, 55 Zjazd PTChem i SITPChem; Wrzesień 2012, Białystok, Polska – poster.
20. K. Cyran, M. Wojcieszek, E. Olędzka, W. Kołodziejski: „Synteza i badania spektroskopowe nowych nośników ampiciliny oraz prazosyny, zawierających jako rdzeń rozgałęzione polipeptydy”. II Sympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym: Luty 2012, Warszawa, Polska – poster.
21. J. Kolmas, E. Olędzka, M. Sobczak, G. Nalecz-Jawecki: „Hydroxyapatite doped with selenite ions – a new material for potential biomedical applications”. 23rd Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine: Październik 2013, Rytro, Polska – wystąpienie ustne.
22. M. Sobczak, E. Olędzka, A. Plichta, J. Kolmas, U. Piotrowska: „Preliminary study under synthesis and characterization of macromolecular conjugates of camptotecin”. 24th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine; Październik 2014, Rytro, Polska – poster.
23. M. Sobczak, J. Kolmas, E. Olędzka, C. Dębek: „Development of new biodegradable composite delivery systems of bisphosphonates”. 24th Conference on Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine: Październik 2014, Rytro, Polska – poster.

24. J. Kolmas, **E. Olędzka**, M. Sobczak: „Selenium-containing hydroxyapatites – spectroscopis studies”: 26th Annual Conference European Society of Biomaterials, Sierpień-Wrzesień 2014, Liverpool – poster.
25. A. Sawicka, **E. Olędzka**, W. Kołodziejski: „Badanie *in vitro* uwalniania leku α 1- adrenolitycznego z nowego, biodegradowalnego i bioresorbowalnego polimeru zawierającego w strukturze argininę i cytrulinę”: IV Sympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Marzec 2014, Warszawa, Polska – wystąpienie ustne.
26. M. Sobczak, **E. Olędzka**, P. Horegląd, U. Piotrowska, A. Plichta, J. Kolmas, G. Nałęcz-Jawecki: „New macromolecular conjugates of camptothecin – synthesis, characterization and in vitro evaluation”: ESB 2015, 27th European Conference on Biomaterials, Sierpień-Wrzesień 2015, Kraków, Polska – poster.
27. **E. Olędzka**, M. Sobczak, J. Kolmas, G. Nałęcz-Jawecki: „Combined scaffolds composed of hydroxyapatite/biodegradable polymer and pamidronate as a model drug for therapy of bone tumor”: ESB 2015, 27th European Conference on Biomaterials, Sierpień-Wrzesień 2015, Kraków, Polska – poster.
28. U. Piotrowska, M. Sobczak, **E. Olędzka**: „Preparation of biomedical poly(ϵ -caprolactone) via ring opening polymerization catalyzed by *Candida antarctica* Lipase B in ionic liquids”: ESB 2015, 27th European Conference on Biomaterials, Sierpień-Wrzesień 2015, Kraków, Polska – poster.
29. K. Orłowska, M. Dyrka, **E. Olędzka**, W. Kołodziejski: „Synteza nowego koniugatu – biodegradowalny poliester/bisfosfonian jako elementu kompozytu polimerowo-apatytowego zawierającego selen: V Minisymposium Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Luty 2015, Warszawa, Polska – wystąpienie ustne.

6-5. KIEROWANIE PROJEKTAMI BADAWCZYMI LUB UDZIAŁ W PROJEKTACH

1. Grant NCN, Wniosek o grant złożony do konkursu SONATA BIS 5 (aktualnie w recenzji): „Synteza oraz badania strukturalne, fizykochemiczne i biologiczne liniowych i rozgałęzionych polimerowych koniugatów leków przeciwnadciśnieniowych”; **kierownik projektu**
2. Grant NCN: „Opracowanie implantacyjnych systemów dozowania leku o działaniu antynowotworowym immobilizowanego na matrycy polimerowej” (DEC-2013/09/B/ST5/03480) projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM (2013-obecnie); **wykonawca**
3. Grant NCN: „Opracowanie oraz badanie właściwości kompozytu polimerowo-apatytowego zawierającego selen oraz bisfosfoniany” (DEC-2011/03/D/ST5/05793) projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM (2012-obecnie); **główny wykonawca**
4. Projekt Młodego Badacza (w ramach grantów dziekańskich): „Badania spektroskopowe produktów enzymatycznej i hydrolitycznej degradacji polimerów biomedycznych” (nr WUM: FW23/WB2/2007), projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM (2006-2007); **kierownik projektu**

5. Projekt Młodego Badacza (w ramach grantów dziekańskich): „Synteza oraz badania spektroskopowe nowych, rozgałęzionych nośników substancji leczniczych” (nr WUM: FW23/WB11/2010), projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM (2010-2011); **kierownik projektu**
6. Mini-grant studencki (w ramach grantów dziekańskich): „Synteza nowego koniugatu - biodegradowalny poliester/bisfosfonian jako elementu kompozytu polimerowo-apatytowego zawierającego selen” (nr WUM: FW23/NM1/2015), projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM (2014-2015); **opiekun naukowy**
7. Mini-grant studencki (w ramach grantów dziekańskich): „Badanie *in vitro* profilu uwalniania leku α_1 -adrenolitycznego z nowego, biodegradowalnego i bioresorbowalnego polimeru zawierającego w strukturze arginine i cytrulinę” (nr WUM: FW23/NM2/2014), projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM (2013-2014); **opiekun naukowy**
8. Mini-grant studencki (w ramach grantów dziekańskich): „Rozgałęzione polipeptydy jako nośniki substancji leczniczych - synteza i badania spektroskopowe” (nr WUM: FW23/NM2/2011), projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM (2011-2012); **opiekun naukowy**
9. Mini-grant studencki (w ramach grantów dziekańskich): „Synteza oraz badania spektroskopowe nowych, rozgałęzionych nośników substancji leczniczych” (nr WUM: FW23/NM1/2010), projekt realizowany w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WUM (2010-2011); **opiekun naukowy**
10. Grant MNiSzW: „Nowe wibroizolatory i amortyzatory odporne na działanie olejów i paliw” (4T 08E 006 23), projekt realizowany w Instytucie Inżynierii Materiałów Polimerowych i Barwników, w Oddziale Elastomerów i Technologii Gumy w Piastowie (2003-2006); **wykonawca**

6-6. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA ZA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZĄ

Nagroda Ministra Zdrowia RP:

1. Nagroda zespołowa za cykl publikacji dotyczących syntezy, badań strukturalnych i zastosowań biomedycznych biomateriałów polimerowych i apatytowych oraz leków pochodzących z roślin zawierających krzem, Warszawa, dn. 22.08.2012

Nagrody J. M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

1. Nagroda zespołowa III stopnia za osiągnięcia naukowe (za pracę "Biodegradable macromolecular conjugates of citropin: synthesis, characterization and *in vitro* efficiency study"), Warszawa dn. 26.10.2015
2. Nagroda zespołowa III stopnia za cykl publikacji dotyczących badań nad syntezą biomateriałów polimerowych, Warszawa dn. 27.10.2014

3. Nagroda zespołowa II stopnia za cykl publikacji dotyczących badań nad syntezą i charakterystyką fizykochemiczną materiałów polimerowych, Warszawa dn. 27.10.2013
4. Nagroda zespołowa II stopnia za cykl publikacji dotyczących badań nad syntezą i charakterystyką polimerów biodegradowalnych, Warszawa dn. 24.11.2010

6-7. STAŻE ZAGRANICZNE

Długoterminowy staż podoktorski - University of Alberta, Department of Agricultural, Food and Nutritional Science, Edmonton, Kanada, 01.09.2007-31.03.2009.

6-8. KRAJOWA WSPÓŁPRACA NAUKOWA

1. Współpraca z Zakładem Badania Środowiska, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej (Prof. dr hab. Grzegorzem Nałęcz-Jaweckim) w zakresie oceny toksykologicznej zsyntetyzowanych materiałów polimerowych i koniugatów.
2. Współpraca z Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (Prof. dr hab. Wojciechem Kamyszem) w zakresie syntezy i charakterystyki peptydów i polipeptydów.
3. Współpraca z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego (dr inż. Pawłem Horegladem) w zakresie syntezy i charakterystyki matryc polimerowych o ściśle określonej mikrostrukturze.
4. Współpraca z Wydziałem Chemicznym Politechniki Warszawskiej, Katedrą Chemii i Technologii Polimerów (Prof. dr hab. Zbigniewem Florjańczykiem) w zakresie syntezy i charakterystyki matryc polimerowych oraz wielkocząsteczkowych koniugatów kamptotecyny.
5. Współpraca z Instytutem Inżynierii Materiałów Polimerowych i Barwników, Oddziałem Elastomerów i Technologii Gumy w Piastowie, Zakładem Badawczym Kompozytowych Materiałów Elastomerowych (dr inż. Cezarym Dębkiem) w zakresie charakterystyki wytrzymałościowej materiałów polimerowych.

6-9. CZŁONKOSTWO W KRAJOWYCH ORGANIZACJACH I TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

1. Polskie Towarzystwo Chemiczne
2. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
3. Polskie Stowarzyszenie Biomateriałów

6-10. RECENZOWANIE PUBLIKACJI W CZASOPISMACH NAUKOWYCH

Występowałam w roli recenzenta 13 prac zgłoszonych do publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Journal of Applied Polymer Science*, *International Journal of Pharmaceutics*, *Macromolecular Research*, *International Journal of Nanomedicine*, *Nanotechnology*.

7. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA

7-1. OPIEKA NAUKOWA NAD STUDENTAMI

a) działalność dydaktyczna i popularyzatorska w ramach WUM

Chemia analityczna jakościowa - prowadzenie zajęć laboratoryjnych, seminaryjnych i obliczeń chemicznych dla studentów 1 roku studiów

Chemia analityczna instrumentalna - prowadzenie zajęć laboratoryjnych i seminaryjnych dla studentów 2 roku studiów z zakresu spektroskopii molekularnej i atomowej

Czynna opieka nad studentami koła naukowego „SPEKTRUM”

Prace magisterskie - 12 studentów (jedna z prac zajęła I miejsce w grupie tematycznej *Analiza Kliniczna* oraz została wyróżniona w finale LI Wydziałowego Konkursu Prac magisterskich a kolejna zajęła również I miejsce w grupie tematycznej *Synteza Leków* i została zakwalifikowana do finału LII Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich).

Studenci wykonujący prace magisterskie pod moją bezpośrednią opieką oraz pracujący w kole naukowym „SPEKTRUM” są współautorami publikacji naukowych (publikacje H-4, H-5, H-7, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14) a uzyskane wyniki badań są przez nich prezentowane na corocznych Sympozjach Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym WUM.

b) działalność dydaktyczna i popularyzatorska poza WUM

W ramach Studium Doktoranckiego na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej prowadziłam zajęcia laboratoryjne i seminaryjne z chemii analitycznej jakościowej dla studentów I roku kierunku Biotechnologia oraz zajęcia laboratoryjne z chemii metaloorganicznej dla studentów IV roku kierunku Technologia Chemiczna. Opiekowałam się również studentami wykonywującymi prace magisterskie w Zakładzie Katalizy Homogennej i Chemii Metaloorganicznej.

W latach 2004-2014 pracowałam w Centrum Kształcenia Ustawicznego „Pitagoras” prowadząc zajęcia z bloku matematyczno-przyrodniczego (matematyka, fizyka, chemia, biologia i geografia) przygotowujące gimnazjalistów do egzaminu gimnazjalnego.

7-2. OPIEKA NAUKOWA NAD DOKTORANTAMI W CHARAKTERZE PROMOTORA POMOCNICZEGO

1. mgr Karolina Żółtowska: „Synteza i analiza polimerowych nośników epirubicyny i cyklofosfamidu” - promotor pomocniczy. Otwarcie przewodu doktorskiego: 25 czerwiec 2014 (Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM; promotor - dr hab. inż. Marcin Sobczak).
2. mgr Urszula Piotrowska: „Wielkocząsteczkowe nośniki peptydów - synteza, badania strukturalne, biologiczne i aplikacyjne” - opiekun pomocniczy. Przygotowania do wszczęcia przewodu doktorskiego ukończono na poziomie 96 %. Planowany termin otwarcia przewodu 27 styczeń 2016 (Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM; promotor - dr hab. inż. Marcin Sobczak).

Olędzka Ewa