



POLITECHNIKA POZNAŃSKA

dr inż. Mariusz Sandomierski
WYDZIAŁ TECHNOLOGII CHEMICZNEJ
Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej
ul. Berdychowo 4, 60-965 Poznań
tel.: +48 (61) 665 37 23
e-mail: mariusz.sandomierski@put.poznan.pl



PODPIS ZAUFANY

MARIUSZ
SANDOMIERSKI
24.09.2023 13:40:34 [GMT+2]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym



Autoreferat

Załącznik nr 2 do wniosku o nadanie stopnia naukowego
doktora habilitowanego

Temat cyklu prac:

**Materiały zawierające kationy dwuwartościowe jako
nowe nośniki substancji aktywnych farmaceutycznie**

Dr inż. Mariusz Sandomierski

Poznań 2023

Spis treści

1. Podstawowe informacje o kandydacie	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.	4
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	5
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).....	5
4.1. Monotematyczny cykl publikacji.....	5
4.2. Wprowadzenie do tematyki kontrolowanego dostarczania leków	9
4.3. Nowe nośniki o potencjalnym zastosowaniu w dostarczaniu bisfosfonianów – leków wykorzystywanych w leczeniu osteoporozy	11
4.3.1. Aktualne problemy związane z lekami wykorzystywanymi w leczeniu osteoporozy	12
4.3.2. Jakie materiały mają potencjał jako nośniki dla bisfosfonianów?	12
4.3.3. Zastosowanie zeolitów w dostarczaniu leków na osteoporozę	13
4.3.4. Zastosowanie montmorylonitu w dostarczaniu leków na osteoporozę..	17
4.3.5. Zastosowanie nośników na bazie fitynianów w dostarczaniu leków na osteoporozę	19
4.3.6. Podsumowanie nowych potencjalnych nośników leków na osteoporozę w formie proszkowej.....	21
4.4. Zastosowanie biomateriału chitozanowo - zeolitowego w dostarczaniu leków na osteoporozę.....	21
4.5. Uwalnianie leków na osteoporozę z powierzchni stopów tytanowych	23
4.5.1. Uwalnianie leków na osteoporozę z powierzchni stopów tytanowych modyfikowanych zeolitami	24
4.5.2. Uwalnianie leków na osteoporozę z powierzchni stopów tytanowych modyfikowanych warstwami tytanianu	26
4.5.3. Uwalnianie leków na osteoporozę z powierzchni stopów tytanowych modyfikowanych sieciami metaloorganicznymi	28
4.5.4. Podsumowanie modyfikacji powierzchni stopów tytanowych przy użyciu cienkich warstw nośników leków	30
4.6. Nowy nośniki o potencjalnym zastosowaniu w dostarczaniu zoledronianu w odpowiedzi na zmianę pH	31

4.7. Nowe nośniki o potencjalnym zastosowaniu w dostarczaniu 6-merkaptopuryny	32
4.7.1. Zastosowanie zeolitów cynkowych w dostarczaniu 6-merkaptopuryny	32
4.7.2. Zastosowanie mezoporowatej krzemionki modyfikowanej polidopaminą i jonami cynku w dostarczaniu 6-merkaptopuryny.....	35
4.9. Dostarczaniu cyprofloksacyny z powierzchni stopu tytanowego modyfikowanego tytanianami	37
4.10. Podsumowanie	41
4.11. Dodatkowe osiągnięcia badawcze.....	42
4.12. Literatura	43
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.	48
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.	49
7. Pozostałe informacje dotyczące kariery zawodowej.	51

1. Podstawowe informacje o kandydacie

Imię i nazwisko: **Mariusz Sandomierski**
Adres służbowy: Politechnika Poznańska
Wydział Technologii Chemicznej
Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej
Zakład Chemii Organicznej
ul. Berdychowo 4
60-965 Poznań
tel. +48 61 665 37 23
e-mail: mariusz.sandomierski@put.poznan.pl

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- 07.07.2020 r.** **stopień naukowy doktora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne**, Rada Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej.
Tytuł rozprawy doktorskiej:
Aktywacja powierzchni solami diazoniowymi
promotor pracy: prof. dr hab. inż. Adam Voelkel
- 06.2015 r.** **dyplom magistra inżyniera**
Politechnika Poznańska, Wydział Technologii Chemicznej
Kierunek – Technologia chemiczna
Specjalność – Technologia organiczna
- 02.2014 r.** **dyplom inżyniera**
Politechnika Poznańska, Wydział Technologii Chemicznej
Kierunek – Technologie ochrony środowiska

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

01.10.2021 – obecnie adiunkt w Instytucie Technologii i Inżynierii Chemicznej Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej

01.10.2019 – 30.09.2021 asystent w Instytucie Technologii i Inżynierii Chemicznej Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

4.1. Monotematyczny cykl publikacji

Do postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego przedstawiono 15 publikacji naukowych i 2 patenty stanowiące cykl prac powiązanych tematycznie. 14 publikacji zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Jedna publikacja ukazała się w czasopiśmie przed uzyskaniem stopnia doktora, jednak nie jest powiązana tematycznie z publikacjami wykazanymi w rozprawie doktorskiej. Osiągnięcia naukowe w zakresie opracowania, charakterystyki oraz wykorzystania nowych nośników substancji aktywnych farmaceutycznie zaprezentowano w monotematycznym cyklu publikacji, których łączny współczynnik oddziaływania (IF) wynosi 73,058 (z roku opublikowania prac) oraz 68,600 (IF 5-letni), a łączna wartości punktów MNiSW to 1700. Prace opublikowano w latach 2020–2023, co świadczy o tym, że wyniki w nich zaprezentowane są aktualne i tematyka jest na dzień dzisiejszy nowatorska. Monotematyczny cykl publikacji zaprezentowano w tabeli poniżej. Kopie prac H1-H17 stanowią załącznik 5. We wszystkich zaprezentowanych pracach kandydat jest autorem wiodącym. Kandydat był w nich odpowiedzialny za opracowanie koncepcji badań i całej idei wykorzystania nowych nośników, które działają na zasadzie oddziaływań nośnik – kation dwuwartościowy – substancja czynna. Tematyka związana z kontrolowanym dostarczaniem leków nie była wcześniej podejmowana przez zespół badawczy, w którym kandydat prowadzi badania naukowe. Oświadczenia współautorów (w kolejności alfabetycznej), określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie wymienionych prac stanowią załącznik 5.

Monotematyczny cykl publikacji				
Nr	Dane bibliograficzne	IF ^{a)}	IF ^{b)}	Punkty MNiSW ^{c)}
H1	M. Sandomierski* , M. Zielińska, A. Voelkel, Calcium zeolites as intelligent carriers in controlled release of bisphosphonates , International Journal of Pharmaceutics 578 (2020) 119117-1-119117-9. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119117	5.875	5.800	100
H2	M. Sandomierski* , M. Jakubowski, M. Ratajczak, M. Pokora, M. Zielińska, A. Voelkel, Release of drugs used in the treatment of osteoporosis from zeolites with divalent ions—Influence of the type of ion and drug on the release profile , Journal of Biomedical Materials Research Part B 111(5) (2023) 1005-101. DOI: 10.1002/jbm.b.35209	3.400	3.400	140
H3	M. Sandomierski , M. Zielińska*, K. Adamska, A. Patalas, A. Voelkel, Calcium montmorillonite as a potential carrier in the release of bisphosphonates , New Journal of Chemistry 46(7) (2022) 3401-3408. DOI: 10.1039/D1NJ04268H	3.300	3.200	70
H4	M. Sandomierski* , Marcel Jakubowski, M. Ratajczak, T. Buchwald, R.E. Przekop, Ł. Majchrzycki, A. Voelkel, Calcium and strontium phytate particles as a potential drug delivery system for prolonged release of risedronate , Journal of Drug Delivery Science and Technology 80 (2023) 104176-1-104176-8. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104176	5.000	4.700	70
H5	M. Sandomierski* , K. Adamska, M. Ratajczak, A. Voelkel, Chitosan - zeolite scaffold as a potential biomaterial in the controlled release of drugs for osteoporosis , International Journal of	8.200	7.800	100

	Biological Macromolecules 223 (2022) 812-820. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.11.071			
H6	M. Sandomierski* , M. Zielińska, A. Voelkel, A long-term controlled release of the drug for osteoporosis from the surface of titanium implants coated with calcium zeolite , Materials Chemistry Frontiers 5(15) (2021) 5718-5725. DOI: 10.1039/D1QM00414J	8.683	6.400	70
H7	Patent Rzeczypospolitej Polskiej M. Sandomierski , M. Zielińska, A. Voelkel, Materiał tytanowy z przeznaczeniem na implant i sposób jego wytwarzania Numer prawa wyłącznego: Pat.242079 Data udzielenia prawa: 20.10.2022 r.	-	-	-
H8	M. Sandomierski* , W. Stachowicz, A. Patalas, K. Grochalski, W. Graboń*, A. Voelkel, Characterization of Magnesium and Zinc Forms of Sodalite Coatings on Ti6Al4V ELI for Potential Application in the Release of Drugs for Osteoporosis , Materials 16(4) (2023) 1710-1-1710-17. DOI: 10.3390/ma16041710	3.400	3.800	140
H9	M. Sandomierski* , M. Zielińska, T. Buchwald, A. Patalas, A. Voelkel, Controlled release of the drug for osteoporosis from the surface of titanium implants coated with calcium titanate , Journal of Biomedical Materials Research Part B 110(2) (2022) 431-437. DOI: 10.1002/jbm.b.34919	3.400	3.400	140
H10	Patent Rzeczypospolitej Polskiej M. Sandomierski , M. Zielińska, A. Voelkel, Materiał tytanowy z przeznaczeniem na implant i sposób jego wytwarzania Numer prawa wyłącznego: Pat. 242080 Data udzielenia prawa: 20.10.2022 r.	-	-	-

H11	M. Sandomierski* , M. Jakubowski, M. Ratajczak, A. Voelkel, Drug distribution evaluation using FT-IR imaging on the surface of a titanium alloy coated with zinc titanate with potential application in the release of drugs for osteoporosis , Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 281 (2022) 121575-1-121575-8. DOI: 10.1016/j.saa.2022.121575	4.400	3.900	140
H12	M. Sandomierski* , M. Jakubowski, M. Ratajczak, A. Voelkel, Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8) modified titanium alloy for controlled release of drugs for osteoporosis , Scientific Reports 12 (2022) 9103-1-9103-13. DOI: 10.1038/s41598-022-13187-0	4.600	4.900	140
H13	M. Sandomierski* , M. Jakubowski, M. Ratajczak, M. Pokora, A. Voelkel, Zinc zeolite as a carrier for tumor targeted and pH-responsive drug delivery , Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials (2023) DOI: 10.1007/s10904-023-02598-9	4.000	3.200	70
H14	M. Jakubowski, M. Kucińska, M. Ratajczak, M. Pokora, M. Murias, A. Voelkel, M. Sandomierski* , Zinc forms of faujasite zeolites as a drug delivery system for 6-mercaptopurine , Microporous and Mesoporous Materials 343 (2022) 112194-1-112194-11. DOI: 10.1016/j.micromeso.2022.112194	5.200	4.800	100
H15	M. Sandomierski* , M. Chojnacka, M. Długosz, M. Pokora, J. Zwolińska, Ł. Majchrzycki, A. Voelkel, Mesoporous silica modified with polydopamine and zinc ions as a potential carrier in the controlled release of mercaptopurine , Materials 16(12) (2023) 4358. DOI: 10.3390/ma16124358	3.400	3.800	140

H16	M. Sandomierski* , M. Chojnacka, M. Ratajczak, A. Voelkel, Zeolites with Divalent Ions as Carriers in the Delivery of Epigallocatechin Gallate, ACS Biomaterials Science & Engineering (2023). DOI: 10.1021/acsbmaterials.3c00599	5.800	5.600	140
H17	M. Sandomierski* , M. Jakubowski, M. Ratajczak, A. Voelkel, Titanium modification using bioactive titanate layer with divalent ions and coordinated ciprofloxacin - assessment of drug distribution using FT-IR imaging, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy (2023). DOI: 10.1016/j.saa.2023.123365	4.400	3.900	140
Sumarycznie		73.058	68.600	1700

^{a)} Impact Factor z roku opublikowania pracy ^{b)} 5-letni Impact Factor (2022)

^{c)} Punkty MNiSW (2022/2023) * autor korespondencyjny

4.2. Wprowadzenie do tematyki kontrolowanego dostarczania leków

Dostarczanie leku określane jest jako sposób lub droga, którą podaje się aktywną substancję farmaceutyczną w celu uzyskania pożądanego efektu farmakologicznego i/lub wygody i/lub zmniejszenia działań niepożądanych. System dostarczania leków to materiał, który dostarcza aktywną substancję farmaceutyczną w kontrolowany sposób lub zapewnia terminowe (tj. natychmiastowe, opóźnione lub przedłużone) uwalnianie leku [1]. Systemy dostarczania leków opracowywane są w celu maksymalizacji skuteczności leków i zminimalizowaniu ich skutków ubocznych [1]. Wraz z udoskonalaniem technologii dostarczania leków, lek staje się bezpieczniejszy dla pacjentów. W ciągu ostatnich lat dokonano niezwykłego postępu w technologiach dostarczania leków, takich jak systemy dostarczania długoterminowego przez miesiące i lata, dostarczanie zlokalizowane i dostarczanie ukierunkowane [1].

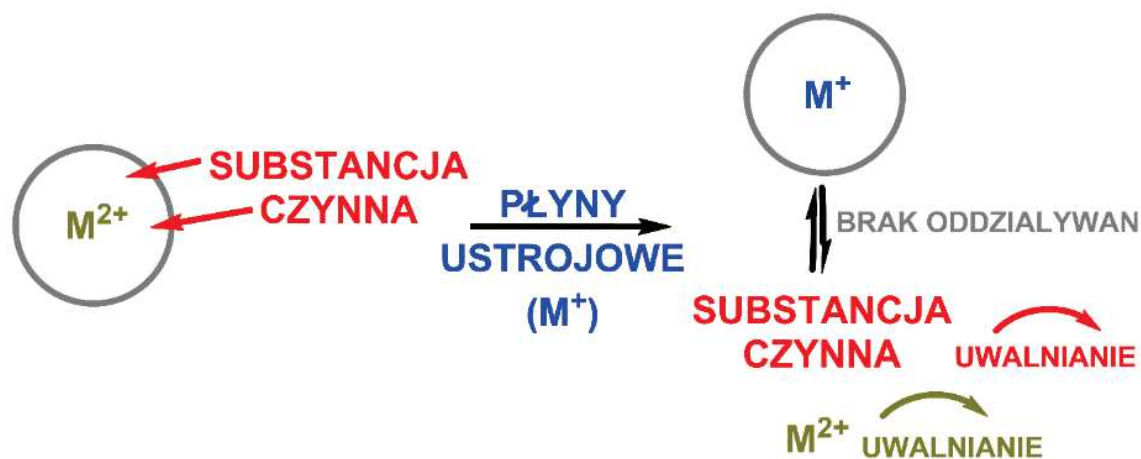
Opracowywanie nowych leków jest kosztowne i czasochłonne. Ze względu na to podejmuje się próby poprawy właściwości dotychczas stosowanych leków (których użycie jest ograniczone np. przez słabą biodostępność) poprzez różne metody modyfikacji ich dostarczania [2]. W tym celu można wykorzystać systemy dostarczania leków, w których stosuje się „inteligentne” nośniki leków [3]. Tego typu nośniki pozwalają na uwalnianie leków tylko w określonych warunkach, oraz mogą zmniejszyć częstotliwość dawkowania, jednocześnie utrzymując stężenie terapeutyczne leku

w docelowych narządach/tkankach przez dłuższy czas. Poprzez kontrolowane uwalnianie leku, lek jest mniej toksyczny dla tkanek zdrowych. Istnieje kilka zasadniczych elementów, które należy uwzględnić podczas projektowania nowych inteligentnych nośników leków [4]:

- biokompatybilność i biodegradowalność;
- dobra stabilność w warunkach fizjologicznych;
- wysoka zdolność do zatrzymywania leku;
- uwalnianie leku tylko w określonych warunkach;
- brak toksyczności.

Do konstrukcji systemów dostarczania leków wykorzystywano dotychczas wiele rodzajów nanocząstek, na przykład: nanocząstki złota, nanocząstki srebra, nanokrzemionka, zeolity, magnezyt, grafen, nanohydroksyapatyt oraz wiele innych. Dodatkowo do dostarczania leków wykorzystuje się również materiały polimerowe, takie jak: nanoliposomy, dendrymery, micelle polimerowe oraz hydrożele [5].

Nowym podejściem w kontrolowanym uwalnianiu leków zaprezentowanym w tym monotematycznym cyklu publikacji jest przygotowanie „inteligentnych” nośników leków, w których leki związane są z nośnikiem przez kationy dwuwartościowe i uwalniane podczas wymiany jonowej z jonami jednowartościowymi występującymi w symulowanych płynach ustrojowych, na skutek zaniku interakcji nośnik – kation dwuwartościowy – substancja czynna. Schemat ideowy przeprowadzonych badań przedstawiono na Rysunku 1.



Rysunek 1. Schemat oddziaływań pomiędzy aktywnymi substancjami farmaceutycznymi, a inteligentnymi nośnikami. Leki i kationy uwalniane są pod wpływem symulowanych płynów ustrojowych.

Tematyka badawcza podjęta i opisana w pracach naukowych stanowiących podstawę wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego jest oryginalna i ma **interdyscyplinarny charakter**. Kandydat do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego jest we wszystkich pracach autorem wiodącym. Zrealizowane

prace wpisują się przede wszystkim w zakres **nauk chemicznych** i skoncentrowane są na wykorzystaniu szerokiej gamy materiałów (głównie jonowymiennych) różnego pochodzenia, jako nośników leków. Badania są także związane z **inżynierią materiałową i inżynierią biomateriałów** ze względu na szeroko opisaną modyfikację powierzchni potencjalnych implantów tytanowych. Kluczowy aspekt przeprowadzonych dotąd badań dotyczył oceny możliwego zastosowania wytworzonych nośników **w dostarczaniu leków na osteoporozę [H1-H12, H16], leków przeciwnowotworowych [H13-H16] i antybiotyków [H17]**. Należy podkreślić, że podjęte i opisane zagadnienia wpisują się w aktualne trendy badawcze, wskazujące na konieczność poszukiwania nowych nośników leków, które pozwolą na zmniejszenie dawek wykorzystywanych substancji aktywnych farmaceutycznie, jak również ich bardziej kontrolowane lub/i celowane dostarczanie do określonych tkanek w organizmie ludzkim. Konieczność zmniejszenia ilości leku i bardziej celowanego dostarczania wynika z tego, że substancje aktywne w zbyt dużych dawkach powodują skutki uboczne i mogą być niebezpieczne dla organizmu ludzkiego.

Nadrzędnym celem monotematycznego cyklu publikacji jest udowodnienie, że nośniki leków działające na zasadzie oddziaływań nośnik – kation dwuwartościowy – lek wpływają na kontrolowane uwalnianie leków. Takie podejście do uwalniania leków nie było wcześniej prezentowane w literaturze, co świadczy o nowatorskim charakterze podjętej tematyki.

4.3. Nowe nośniki o potencjalnym zastosowaniu w dostarczaniu bisfosfonianów – leków wykorzystywanych w leczeniu osteoporozy

Pierwszą grupą nośników leków przygotowanych w ramach monotematycznego cyklu publikacji są nośniki leków na osteoporozę. Osteoporoza jest chorobą, która wpływa na zmniejszenie gęstości mineralnej kości [6]. Jest najczęściej występującą chorobą kości i dotyka ponad 200 milionów osób na całym świecie. W wyniku osteoporozy kości są bardziej kruche, a ryzyko złamania sięga nawet 40%. Osteoporoza jest często rozpoznawana dopiero po pierwszym złamaniu, ponieważ utrata masy kostnej początkowo przebiega bezobjawowo [7]. Ze względu na tak późną diagnozę często jest już za późno na wyleczenie kości, która wymaga wymiany na implant (np. tytanowy). Najczęściej wykorzystywanymi lekami w leczeniu osteoporozy są bisfosfoniany [8]. Skuteczność bisfosfonianów wynika z ich wysokiego powinowactwa do kości w porównaniu z innymi tkankami. Bisfosfoniany wpływają na resorpcję kości na dwa sposoby. Pierwszy to zapobieganie rozpuszczaniu hydroksyapatytu, drugi to hamowanie aktywności osteoklastów [8]. Do chwili obecnej opracowano kilka sposobów podawania tych leków: doustnie w postaci tabletek, dożylnie w postaci wlewów lub rzadziej w postaci zastrzyków. Pomimo tak wielu metod dostarczania leczenie przy ich użyciu cały czas ma wiele wad i poszukuje się terapii wywołujących mniej skutków ubocznych i zwiększających biodostępność leku.

4.3.1. Aktualne problemy związane z lekami wykorzystywanymi w leczeniu osteoporozy

Każda z dotychczas opracowanych metod dostarczania bisfosfonianów ma określone wady. Podczas podawania doustnego wchłanianie leku jest mocno ograniczone. Układ pokarmowy wchłania tylko kilka procent (1-5%) podanej substancji aktywnej. Mała ilość wchłanianego leku wynika z obecności grup fosforanowych, które utrudniają przenikanie leku przez warstwę lipidową błon komórkowych. Po wchłonięciu tylko połowa leku ulega selektywnej retencji w układzie kostnym, podczas gdy druga połowa jest wydalana w postaci niezmienionej [9]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas doustnego przyjmowania są zgaga, martwica kości szczęki, nudności, podrażnienie przełyku i wrzody żołądka [10]. Po podaniu dożylnym występują objawy grypopodobne. Inną, choć mniej powszechną metodą podawania jest podanie donosowe lub przezskórne. Skutkiem ubocznym tych metod jest miejscowa toksyczność [10]. Ze względu na wymienione wady poszukiwany jest nowy sposób dostarczania bisfosfonianów w celu poprawy warunków życia osób dotkniętych osteoporozą. Należy zaznaczyć, że nie każdy materiał może być wykorzystany w roli nośnika bisfosfonianów, ponieważ jego najważniejszą cechą powinno być powolne i kontrolowane uwalnianie leku. Aby nośnik leku był skuteczny i nie powodował miejscowego stanu zapalnego, uwalnianie leku musi być spowolnione. Aby uwalnianie było spowolnione, powinny występować interakcje pomiędzy nośnikiem a lekiem.

4.3.2. Jakie materiały mają potencjał jako nośniki dla bisfosfonianów?

Materiały z kationami dwuwartościowymi mają duży potencjał jako nośniki bisfosfonianów. Wynika to z silnych oddziaływań między kationami dwuwartościowymi a cząsteczkami bisfosfonianów. Do tej pory stosowano nośniki leków, które składały się z fosforanów wapnia (np. hydroksyapatytu). Materiały tego typu mają jednak wady. Ilość leku uwalnianego z tego typu materiałów jest bardzo mała. Ze względu na budowę podobną do kości i dużą zawartość jonów wapnia, nośniki hydroksyapatytowe sorbuje lek ponownie, przez co skuteczność leczenia jest ograniczona. Z tego powodu inne materiały, szczególnie materiały jonowymienne wydają się być dla nich idealną alternatywą. Kationy dwuwartościowe obecne w strukturze materiału jonowymiennego mogą być usuwane na drodze wymiany jonowej z jonami potasu i sodu z płynów ustrojowych, dzięki czemu zanikają interakcje leku z nośnikiem. Na tych materiałach, ze względu na zanik oddziaływań nośnik – kation – lek, nie będzie miał miejsca proces ponownej sorpcji leku. Ponadto, ponieważ jony dostarczane z płynów ustrojowych wpływałyby na wymianę jonową stopniowo, lek również będzie uwalniany powoli. Powolne uwalnianie świadczy o dużym potencjale tego typu nowych nośników w kontrolowanym uwalnianiu leków na osteoporozę.

4.3.3. Zastosowanie zeolitów w dostarczaniu leków na osteoporozę

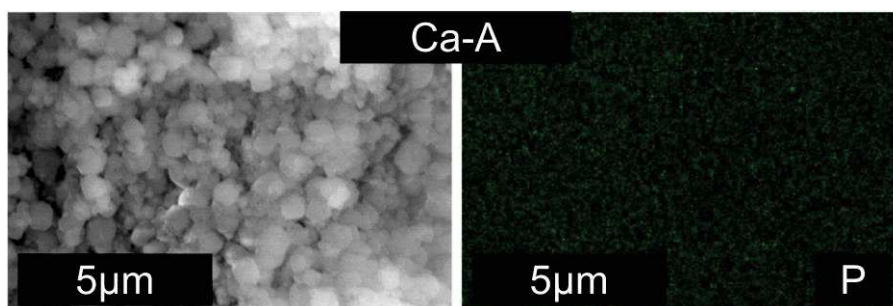
Wykorzystanie zeolitów jako nowych nośników w kontrolowanym uwalnianiu leków na osteoporozę opisano w pracach **H1 i H2**.

Zeolity to krystaliczne glinokrzemiany, które występują naturalnie jako minerały, jak również są syntezowane na szeroką skalę w warunkach laboratoryjnych [11]. Zeolity są ważnymi materiałami w biotechnologii oraz medycynie i były dotychczas stosowane w dostarczaniu takich substancji czynnych jak: aspiryna, 5-fluorouracyl, diklofenak, doksorubicyna, gentamycyna. Jednakże nie były, według wiedzy kandydata, stosowane jako nośnik dla bisfosfonianów [11]. Dodatkowo przedstawione leki nie były zatrzymywane poprzez koordynację z kationami. Jedną z ciekawszych właściwości zeolitów jest ich zdolność do wymiany jonowej [12]. Ze względu na tę właściwość można wbudować w ich strukturę jony dwuwartościowe, np. jony wapnia, magnezu, strontu i cynku. Wszystkie z wymienionych jonów są zdolne do tworzenia związków koordynacyjnych z bisfosfonianami. Dodatkowo są to jony, które mają duże znaczenie podczas leczenia osteoporozy [H2].

Ze względu na zdolność zeolitów do wymiany jonowej, na skutek której można wytworzyć zeolit wapniowy, postanowiono wykorzystać materiał tego typu jako nośnik bisfosfonianu (ryzedronianu). Badania opisano w pracy **H1**. Praca **H1** jest pracą wyjściową do całej tematyki przedstawionej w niniejszym cyklu publikacji. W publikacji **H1** przeprowadzono syntezę zeolitów typu A i X, jak również ich form mezoporowatych. Po przeprowadzeniu syntezy zeolitów w formach sodowych, przeprowadzono wymianę jonową wykorzystując chlorek wapnia, w celu uzyskania form wapniowych zeolitów A i X. W publikacji udowodniono skuteczność syntezy zeolitów i ich form mezoporowatych. Jednakże to nie charakterystyka materiałów była najważniejszym elementem opisywanej publikacji. W pracy udowodniono dwa istotne założenia. **Pierwsze założenie to zatrzymywanie bisfosfonianu (ryzedronianu) tylko na zeolicie w formie wapniowej. Drugie natomiast to uwalnianie leku w małych kontrolowanych dawkach. Sorpcja leku nie zachodziła na zeolitach w formach sodowych ze względu na brak oddziaływań sód – lek, co potwierdza założenia zaprezentowanego cyklu publikacji.** Sytuacja wyglądała inaczej w przypadku zeolitów w formie wapniowej. Lek w tym przypadku był zatrzymywany na wszystkich typach zsyntezowanych zeolitów. Zauważalne były także różnice w sorpcji pomiędzy zeolitem A i X. Nie odnotowano dużego wpływu mezoporów na sorpcję leków.

Na podstawie mapowania jonów fosforu przy użyciu analizy EDS udowodniono, że lek jest rozmieszczony na powierzchni zeolitów równomiernie (**Rysunek 2**). Nie ma zauważalnych aglomeratów jonów fosforu, które świadczyłyby o wytrącaniu kompleksów kationy-lek, poza powierzchnią zeolitu. Równomierne rozmieszczenie fosforu jest kluczowe ponieważ świadczy także o rozmieszczeniu leku. Podczas przygotowania nośników leków ważne jest aby leki były rozmieszczone jak najbardziej

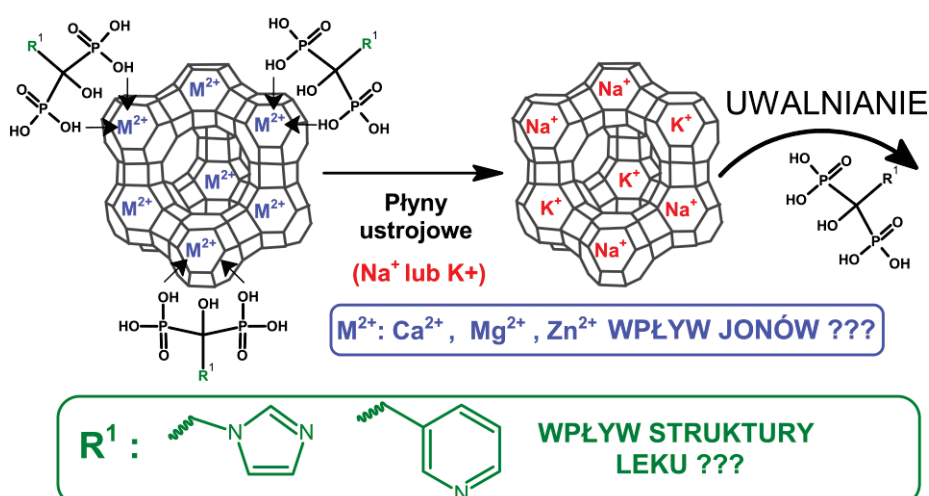
równomiernie, ponieważ gwarantuje to uwalnianie porównywalnych ilości leku z każdej dawki nośnika.



Rysunek 2. Rozmieszczenie jonów fosforu na powierzchni zeolitu wapniowego typu A z zatrzymanym lekiem – ryzedronianem.

Uwalnianie leku z materiałów zsyntezowanych w pracy **H1** było długotrwałe (powyżej 100 godzin) i nie odnotowano wyrzutu dużej dawki leku na samym początku procesu uwalniania. Na podstawie wyników z przeprowadzonych badań udowodniono, że zeolity są idealnymi kandydatami jako nośniki w kontrolowanym spowolnionym uwalnianiu leków na osteoporozę. Wyniki uzyskane w pracy **H1** zostały wykorzystane jako badania wstępne podczas przygotowania wniosku w konkursie OPUS finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki. Wniosek 2020/39/B/ST5/00320 uzyskał finansowanie i jest aktualnie realizowany.

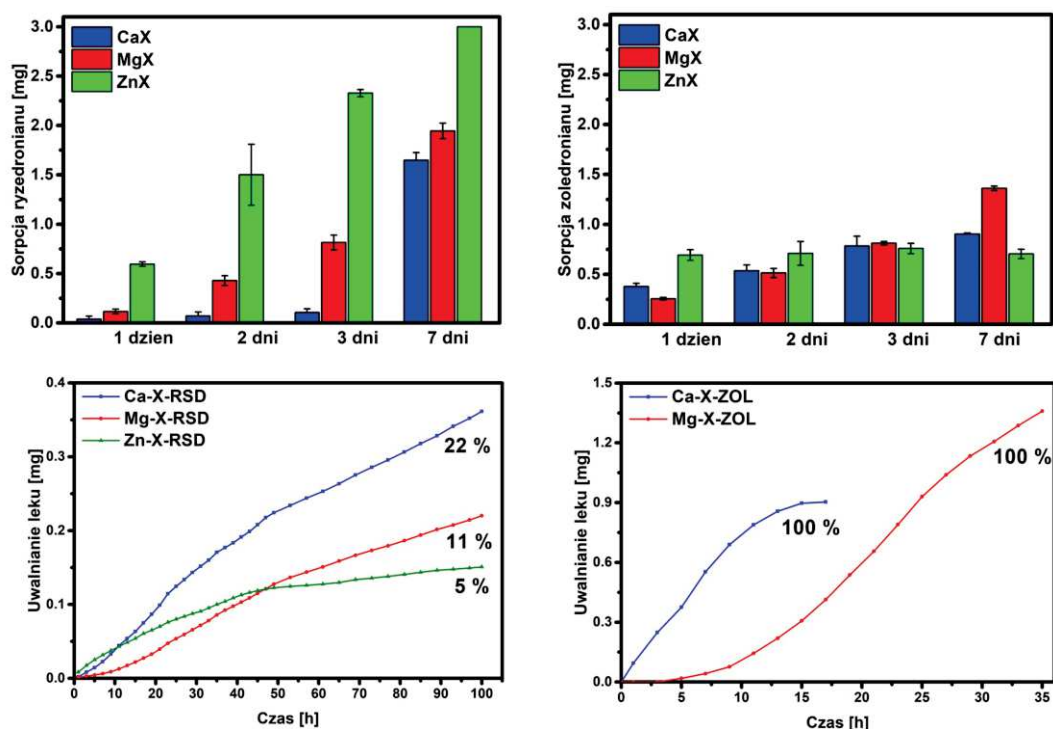
Ze względu na satysfakcjonujące wyniki badań zaprezentowanych w publikacji **H1** postanowiono kontynuować badania i **określić wpływ kationów i struktury leku na skuteczność sorpcji i uwalniania bisfosfonianu**. Wyniki pracy zostały zaprezentowane w publikacji **H2**. Schemat ideowy przeprowadzonych badań zaprezentowano na **Rysunku 3**.



Rysunek 3. Schemat badań przeprowadzonych w publikacji **H2**.

W pracy wykorzystano komercyjny zeolit X w formie sodowej, a następnie przeprowadzono wymianę jonową z jonami wapnia, magnezu i cynku. Jony te wybrano ze względu na ich duży potencjał w nośnikach wykorzystywanych w leczeniu osteoporozy ze względu na ich pozytywny wpływ na osteointegrację. Skuteczność wymiany jonowej została potwierdzona przy użyciu analizy EDS. Technika XRD potwierdziła brak wpływu wymiany jonowej na strukturę krystaliczną materiałów. Skuteczność sorpcji leku udowodniono takimi technikami jak EDS, FTIR i analiza elementarna. Jednakże to nie charakterystyka materiałów była najważniejsza w publikacji **H2**, ale wyniki sorpcji i uwalniania leków, które są kluczowe w zaprezentowanym monotematycznym cyklu publikacji.

Ilość leku zatrzymanego na nośnikach określono za pomocą analizy UV-Vis (**Rysunek 4**). W przypadku ryzedronianu (RSD) najwięcej leku zostało zatrzymane na nośniku Zn-X (forma cynkowa zeolitu X), a najmniej na nośniku Ca-X (forma wapniowa zeolitu X). Nośnik Zn-X zatrzymał lek na poziomie około 20% swojej masy. W przypadku Ca-X i Mg-X (forma magnezowa zeolitu X) było to odpowiednio 11% i 13%. Inaczej kształtuje się efektywność sorpcji zoledronianu (ZOL). Materiałem, który zatrzymał najwięcej zoledronianu, był Mg-X. Dla nośników leku Ca-X i Mg-X ilość zatrzymanego leku wzrastała z czasem. Odmianą tendencją zaobserwowano w przypadku nośnika leku Zn-X ilość zatrzymanego leku już po pierwszej dobie nie wzrosła.



Rysunek 4. Sorpcja i uwalnianie leków przeciwko osteoporozie (ryzedronianu „RSD” i zoledronianu „ZOL”) z zeolitów X w formie wapniowej (Ca-X), magnezowej (Mg-X) i cynkowej (Zn-X).

Brak sorpcji leku w kolejnych dniach na zeolicie cynkowym wynika najprawdopodobniej z tego, że wejścia do porów zeolitu są zamykane przez lek. Dzieje się tak, ponieważ zoledronian ma w swojej strukturze pierścień imidazolowy, który ma odsłonięty atom azotu zawierający wolną parę elektronową. Prowadzi to do koordynacji kationu cynku nie tylko przez grupy fosforanowe, ale także przez atom azotu. Ryzedronian ma również odsłonięty atom azotu z wolną parą elektronową w swoim łańcuchu bocznym pochodzącym z pierścienia pirydynowego, jednak wyniki sorpcji nie wskazują na zatykanie porów. Może to wynikać z faktu, że imidazol tworzy bardziej stabilne kompleksy z jonami cynku niż pirydyna [13,14].

Ważnym aspektem podczas tworzenia nowych nośników leków jest ilość zatrzymanego leku, ale ważniejsze jest to, w jakich dawkach i w jakim czasie lek zostanie uwolniony. Profile uwalniania ryzedronianu i zoledronianu przedstawiono na **Rysunku 4**. Uwalnianie ryzedronianu prowadzono przez 100 godzin i uwolniono następujące ilości leku z nośników: 22% z Ca-X, 11% z Mg-X i 5% z postaci Zn-X. Ryzedronian po 100 godzinach uwalniał się nadal lecz nie zostało to opisane w publikacji **H2**, a wyniki wskazują, że proces ten będzie trwał najdłużej dla Zn-X i najkrócej dla Ca-X. Ryzedronian jest uwalniany powoli i w kontrolowany sposób ze wszystkich nośników. Największe dawki leku zostały uwolnione w ciągu pierwszych 10 godzin przez nośnik Zn-X. Po 10 h nośnik Ca-X uwalniał największą dawkę leku i uwalniał najwięcej leku do 100 h pomimo tego, że był to materiał, który zatrzymuje najmniej leku. Po 45 godzinach Mg-X uwolnił sumarycznie więcej leku niż Zn-X. Profile uwalniania leku z nośników Ca-X i Mg-X są bardziej stabilne niż Zn-X. Dla nośnika Zn-X można zaobserwować większy początkowy wyrzut leku, podczas gdy później dostarczane są niskie dawki.

Profile wyglądają inaczej w przypadku uwalniania zoledronianu. Zoledronian całkowicie uwolnił się z zeolitów z jonami wapnia i magnezu. Jednakże lek nie uwolnił się z nośnika Zn-X, co najprawdopodobniej wynika z silnych oddziaływań imidazolowego łańcucha bocznego z jonami cynku. Czas uwalniania leku wynosił 17 godzin dla Ca-X i 35 godzin dla Mg-X. Lek nie uwalniał się z zeolitu Mg-X przez pierwsze 5 godzin. Uwalnianie rozpoczęło się po tym czasie ze względu na dostarczenie odpowiedniej ilości jonów do rozpoczęcia procesu.

Przedstawione wyniki potwierdzają założenia tego cyklu. **Zarówno kation dwuwartościowy, jak i rodzaj leku mają wpływ na sorpcję i desorpcję.** Co ważne, w pracy przedstawiono materiały, które uwalniają bisfosfoniany w różnym czasie i w różnych dawkach. Ze względu na te różne wyniki, **materiały te można dostosować do różnych zastosowań.** Mają potencjalne zastosowanie w podawaniu dożylnym, a także jako składnik hydrożeli, skafoldów i implantów. Poza dostarczaniem leków proponowane nośniki uwalniają również dwuwartościowe jony magnezu i wapnia, które są stosowane w profilaktyce osteoporozy, oraz jony cynku, które mają właściwości antybakteryjne. W dostarczaniu dożylnym mogłyby być wykorzystane zeolity Ca-X i Mg-X załadowane zoledronianem, jednakże konieczne byłoby

wytworzenie ich form nanometrycznych (około 100 – 200 nm). W przypadku zeolitów załadowanych ryzedronianem, wszystkie badane materiały wykazują potencjał jako składniki implantów, co zostanie opisane w dalszej części autoreferatu. Brak uwalniania zoledronianu z zeolitu Zn-X na pierwszy rzut oka może wydawać się informacją przekreślającą możliwości wykorzystania tego nośnika lecz jest to właściwość pożądana w niektórych nośnikach leków, co zostanie opisane na podstawie publikacji [H13] w dalszych rozdziałach autoreferatu.

4.3.4. Zastosowanie montmorylonitu w dostarczaniu leków na osteoporozę

Kolejnym materiałem, który postanowiono wykorzystać jako nośnik leków na osteoporozę był montmorylonit (MMT). Materiał ten charakteryzuje się dużą powierzchnią właściwą, stabilnością chemiczną oraz dużą pojemnością kationowymienną. Montmorylonit jest również uznawany za biokompatybilny dla organizmu człowieka [15]. Ze względu na te właściwości montmorylonit jest ważnym materiałem w dostarczaniu leków [16]. Dotychczas MMT wykorzystano jako nośnik takich leków jak, np. 5-fluorouracyl, cyprofloksacyna, tetracyklina. Pomimo tak wielu doniesień o wykorzystaniu tego typu materiału jako nośnika leków, nie znalazł dotychczas zastosowania jako nośnik bisfosfonianów. Dodatkowo leki w strukturze montmorylonitu były zatrzymywane na zasadzie interkalacji, a nie oddziaływać nośnik – jon – lek, co jest przedmiotem tego autoreferatu.

W publikacji **H3** opisano wykorzystanie montmorylonitu wapniowego jako nośnika ryzedronianu. Wprowadzenie jonów wapnia do struktury warstwowego montmorylonitu miało wpłynąć na zwiększenie załadowania nośnika lekiem. Ponadto zaplanowano określenie wpływu dodatku jonów wapnia na profil uwalniania leków. W pracy **H3** wykorzystano komercyjny montmorylonit K10, a następnie przeprowadzono wymianę jonową z jonami wapnia. Podczas badań montmorylonit wapniowy porównano z montmorylonitem komercyjnym. Skuteczność wymiany jonowej została potwierdzona przy użyciu analizy EDS i XRF. Technika XRD potwierdziła brak wpływu wymiany jonowej na strukturę montmorylonitu. Skuteczność sorpcji leku udowodniono takimi technikami jak EDS i FTIR. Schemat badań przedstawiono na **Rysunku 5**.

Montmorylonit wapniowy zatrzymuje więcej leku niż montmorylonit sodowy, jak również uwalnianie dawki leku są większe. Jednakże porównując ten materiał do materiałów zeolitowych opisanych w poprzednich rozdziałach zaobserwować można, że nośniki zeolitowe wykazują dużą przewagę nad montmorylonitem, zarówno ze względu na ilość załadowanego leku, jak i profile uwalniania. Z drugiej strony, montmorylonit uwalnia prawie cały ryzedronian w czasie poniżej 36 godzin, co nie byłoby możliwe w przypadku zeolitów. Materiał zaprezentowany w pracy **H3** ma potencjalne zastosowanie w implantach, jak również w podawaniu dożylnym pod warunkiem wytworzenia wystarczająco małych cząstek.

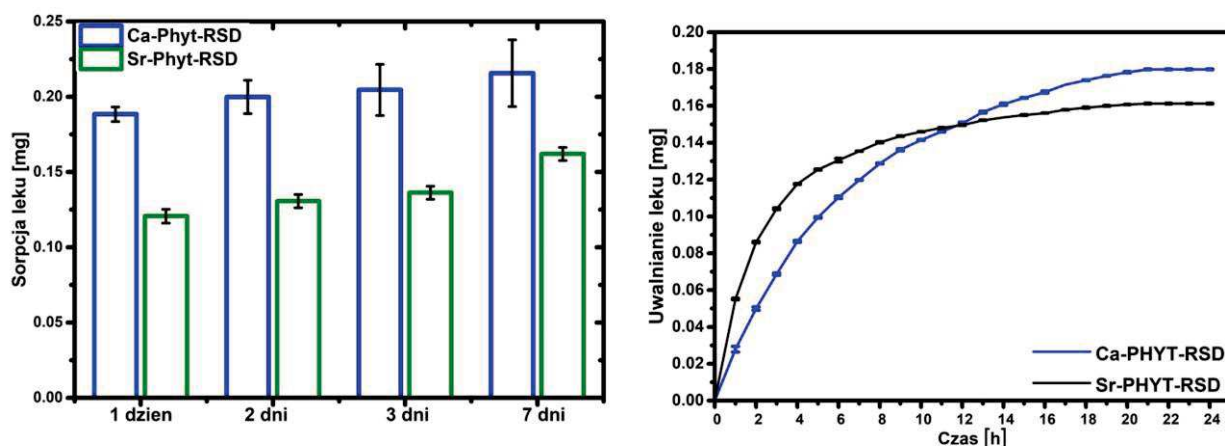
Temat ten był realizowany w ramach funduszy wydzielonych z subwencji na prowadzenie badań naukowych lub prac rozwojowych oraz zadań z nimi związanych, służących rozwojowi młodych naukowców finansowanych w wewnętrznym trybie konkursowym na Politechnice Poznańskiej w 2019 roku, (nr projektu: 03/32/SBAD/0918 (2019)). W projekcie tym kandydat był kierownikiem.

4.3.5. Zastosowanie nośników na bazie fitynianów w dostarczaniu leków na osteoporozę

Kwas fitowy jest naturalnym związkiem występującym w roślinach i jego funkcją jest magazynowanie fosforu. Związek zawiera w swojej strukturze sześć grup fosforanowych, co czyni go wysoce zdolnym do wiązania takich jonów jak Ca^{2+} czy Mg^{2+} . Substancja ta jest często wykorzystywana do tworzenia biokompatybilnych powłok na implantach tytanowych [17]. Niektóre badania wykazują również, że podobnie jak bisfosfoniany, może hamować resorpcję hydroksyapatytu [18]. W publikacji **H4** zaproponowano systemy dostarczania ryzedronianu (RSD) oparte na cząsteczkach fitynianu wapnia i fitynianu strontu. Jony wapnia i strontu zostały wybrane, ponieważ są biokompatybilne i mają zdolność zwiększania proliferacji osteoblastów [19]. Dodatkowo wybór dwóch jonów pozwolił na określenie wpływu typu jonu na sorpcję i uwalnianie leku.

Materiały wytworzone w publikacji **H4** zostały scharakteryzowane za pomocą różnych technik badawczych (SEM, EDS, potencjał zeta, spektroskopia Ramana, FTIR, analiza termogravimetryczna). Wyniki wykorzystanych analiz wskazują na skuteczność syntezy, jak również skuteczność sorpcji leku.

Analizę sorpcji leku przeprowadzono przy użyciu spektroskopii UV-Vis. Oba materiały są zdolne do zatrzymywania ryzedronianu na swojej powierzchni. Jak widać na **Rysunku 7**, fitynian wapnia zatrzymał około 0,216 mg, a fitynian strontu 0,162 mg ryzedronianu. Fakt, że materiał zawierający jony wapnia zatrzymywał więcej leku, wynika z tego, że ryzedronian oddziałuje mocniej z jonami wapnia niż z jonami strontu. Jest to zgodne z doniesieniami literaturowymi na ten temat [20].



Rysunek 7. Sorpcja i uwalnianie ryzedronianu (RSD) z fitynianu wapniowego (Ca-Phyt) i fitynianu strontowego (Sr-Phyt).

Badania uwalniania leku pokazują, że uwalniane są duże ilości zatrzymanego ryzedronianu, odpowiednio 0,180 mg (83%) dla fitynianu wapniowego i 0,162 mg (100%) dla fitynianu strontowego. **W obu przypadkach uwalnianie jest spowolnione.** Jest to korzystne, ponieważ prawdopodobnie zwiększy to biodostępność składnika aktywnego. Widoczne jest również, że materiał zawierający stront uwalnia lek szybciej. Jest to ponownie związane z faktem, że bisfosfoniany silniej oddziałują z jonami wapnia niż strontu. W dwunastej godzinie ilość leku uwalnianego z fitynianu wapnia przekracza ilość leku uwalnianego z fitynianu strontu, ale nie wynika to z przyspieszonego uwalniania z fitynianu wapniowego, ale z tego, że lek wyczerpuje się w nośniku strontowym. Jak widać na **Rysunku 7** fitynian wapniowy nie uwolnił całego leku. Najprawdopodobniej lek uwalniał się dalej, ale dawki były na tyle małe, że nie było możliwości ich zmierzenia za pomocą wykorzystanej aparatury.

Jak można zauważyć na podstawie zaprezentowanych wyników, typ jonu ma znaczny wpływ zarówno na sorpcję, jak i uwalnianie leku. Czas w jakim uwalnia się lek wskazuje na możliwość wykorzystania tego typu nośników np. w dostarczaniu dożylnym. Ze względu na to, że warstwy fitynianów wytwarzane są np. na powierzchni tytanu istnieje duża szansa na uwalnianie tych leków z powierzchni implantów tytanowych. Badania na ten temat są już prowadzone w zespole badawczym kandydata. W literaturze opisanych jest wiele innych biogodnych jonów, co wskazuje na to, że można wytworzyć więcej typów fitynianów do kontrolowanego uwalniania leków na osteoporozę. Warto byłoby także w przyszłości wykorzystać inne bisfosfoniany i określić wpływ struktury substancji czynnej na sorpcję i uwalnianie leku.

Badania zaprezentowane w pracy **H4** były prowadzone w ramach projektu OPUS (2020/39/B/ST5/00320) finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

4.3.6. Podsumowanie nowych potencjalnych nośników leków na osteoporozę w formie proszkowej

W publikacjach **H1-H4** opisano nowe nośniki leków, które mają formę proszkową. Jak widać na podstawie zaprezentowanych wyników, wszystkie zsyntezowane materiały różniły się znacznie zarówno pod względem ilości zatrzymywanego leku, jak i pod względem ilości i czasu uwalniania leków. **Uzyskane wyniki dostarczają szeregu informacji, które mogą przyczynić się w przyszłości do wytwarzania nowych nośników dostarczanych w formie dożylniej lub wykorzystywanych w formie implantów. W pracach udowodniono, że aby zatrzymać lek wymagane jest wprowadzenie do struktury nośników jonów dwuwartościowych, a więc potwierdzono założenia tej części monotematycznego cyklu publikacji.** Zaprezentowane materiały nie były wcześniej wykorzystywane w dostarczaniu tych leków, a więc podejście jest całkowicie nowatorskie. Dodatkowo **w literaturze nie opisuje się tak kontrolowanego i spowolnionego uwalniania leków, co wskazuje na przewagę zaproponowanych nośników nad dotychczas opracowanymi.** Ze względu na przedłużone uwalnianie leków uzyskane dla części nośników postanowiono w kolejnych etapach badań skupić się na potencjalnych implantach kostnych. Wyniki tych badań zostaną zaprezentowane w kolejnych podrozdziałach autoreferatu (pkt. 4.4 i 4.5).

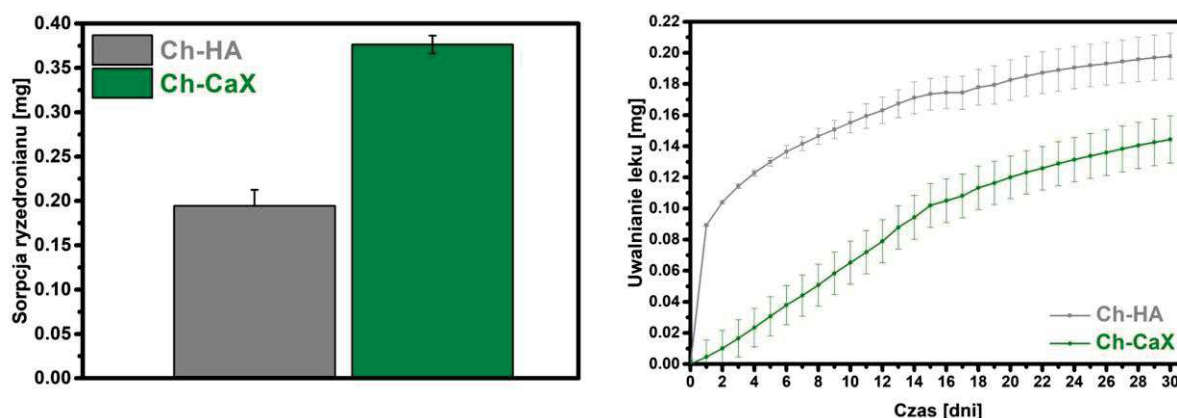
4.4. Zastosowanie biomateriału chitozanowo - zeolitowego w dostarczaniu leków na osteoporozę

Materiały posiadające w składzie chitozan są potencjalnymi materiałami w wielu zastosowaniach biomedycznych. Szczególnie ciekawym zastosowaniem jest wykorzystanie w inżynierii tkanki kostnej. Ze względu na biokompatybilność i nietoksyczność są idealnymi materiałami do tego zastosowania. To, czego brakuje rusztowaniom chitozanowym, to kontrolowane uwalnianie leków. Tego typu właściwość można uzyskać poprzez dodanie do chitozanu nośników leków.

W publikacji **H5** przygotowano rusztowanie na bazie zeolitu wapniowego i chitozanu, które wykorzystano do kontrolowanego uwalniania leku na osteoporozę – ryzedronianu. Jest to pierwszy przypadek zastosowania kompozytu chitozanowo – zeolitowego jako rusztowania uwalniającego lek pod wpływem płynów ustrojowych bezpośrednio w miejscu zmiany chorobowej. W wyniku sorpcji leku na biokompatybilnym rusztowaniu zawierającym zeolit wapniowy ryzedronian będzie stopniowo uwalniany w obszarze największego zapotrzebowania na lek. Głównym celem zastosowania tego typu rusztowania będzie uwolnienie leku na osteoporozę w małych dawkach, co zmniejszy toksyczność leku i skutki uboczne terapii. Dodatkowo miejscowe podanie leku zwiększa osteointegrację implantu [21]. Skafold chitozanowo – zeolitowy został scharakteryzowany w celu potwierdzenia skuteczności

sorpcji leku. Zbadano również pojemność sorpcyjną i szybkość uwalniania ryzedronianu. Dla porównania tą samą metodą wykonano rusztowanie zawierające w swoim składzie hydroksyapatyt w celu określenia ewentualnej przewagi materiału chitozanowo – zeolitowego nad rusztowaniami opisanymi już wcześniej w literaturze.

W publikacji **H5** udowodniono, że zeolit jest rozmieszczony równomiernie w całej objętości kompozytu. Równomierne rozmieszczenie ma istotny wpływ na równomierną sorpcję i uwalnianie leku z materiałów wykazujących potencjalnie zastosowanie w inżynierii tkankowej. Kolejnym etapem badań było określenie zdolności otrzymanych materiałów do sorpcji leków na osteoporozę (**Rysunek 8**). Te same badania przeprowadzono dla rusztowania chitozanowego bez wypełniaczy i lek nie adsorbował się na nim.



Rysunek 8. Sorpcja leków na rusztowaniu chitozanowo-hydroksyapatytowym (Ch-HA) i chitozanowo-zeolitowym (Ch-CaX).

Rusztowanie chitozanowe z zeolitem wapniowym (Ch-CaX) zatrzymywało prawie dwukrotnie więcej leku niż rusztowanie chitozanowe z hydroksyapatytem (Ch-HA). Może to być zaskakujące, ponieważ w hydroksyapatycie jest znacznie więcej jonów wapnia, a co za tym idzie, również więcej miejsc, w których lek może się przyłączyć. Wyniki te mogą wynikać z kilku aspektów. Po pierwsze, hydroksyapatyt bardziej aglomeruje, co skutkuje zmniejszoną dostępnością jonów wapnia. Cząsteczki zeolitu są równomiernie rozmieszczone w obrębie kompozytu, dzięki czemu są bardziej dostępne dla leku. Dodatkowo zeolit jest materiałem porowatym, więc nawet jeśli jest częściowo pokryty chitozaniem, lek może przenikać do jego wnętrza.

Najważniejszą informacją podczas przygotowywania rusztowań z funkcją uwalniania leków jest to w jaki sposób lek się uwalnia. Wyniki uwalniania ryzedronianu z obu materiałów przedstawiono na **Rysunku 8**. Wyniki uwalniania dla obu materiałów znacznie się różnią. Na pierwszy rzut oka rusztowanie hydroksyapatytowe może wydawać się lepsze, ponieważ uwalnia więcej leku w ciągu 30 dni. Jednak biorąc pod uwagę uwalniane dawki, można zauważyć, że prawie połowa leku uwolniła się już pierwszego dnia. Tak duża ilość leku może wywołać stan

zapalny i zamiast wspomagać osteointegrację, może wydłużyć powrót pacjenta do zdrowia. Inaczej jest w przypadku rusztowania zeolitowo – chitozanowego. Zgodnie z oczekiwaniami lek jest uwalniany w małych dawkach. Nie występuje zjawisko „burst release”, co świadczy o dużym potencjale tego materiału. Dodatkowo w ciągu miesiąca lek nie został całkowicie uwolniony i w kolejnych dniach uwalniane będą kolejne niewielkie dawki.

Otrzymane rusztowanie, ze względu na swoje właściwości, ma bardzo duży potencjał do kontrolowanego uwalniania leków na osteoporozę i w inżynierii tkankowej. Ze względu na słabe właściwości mechaniczne rusztowań chitozanowych, kolejnym krokiem, który zaplanowano będzie umieszczenie opisanego w publikacji **H5** materiału w porach tytanu, otrzymanego z wykorzystaniem druku 3D. Materiał opisany w tej pracy będzie odpowiedzialny w takim hybrydowym implancie za uwalnianie leku i zwiększenie osteointegracji, natomiast stop tytanu będzie odpowiedzialny za właściwości mechaniczne.

Badania zaprezentowane w pracy **H5** były prowadzone w ramach projektu OPUS (2020/39/B/ST5/00320) finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. **Zaprezentowane wyniki wskazują na duży potencjał tej ścieżki badawczej i planuje się ich kontynuację w przyszłości dla innych typów rusztowań.**

4.5. Uwalnianie leków na osteoporozę z powierzchni stopów tytanowych

Jak wcześniej wspomniano, duża część populacji, zwłaszcza w podeszłym wieku, cierpi na choroby kości, takie jak osteoporoza, reumatoidalne zapalenie stawów czy nowotwory kości. Zdarzają się również wypadki, na których skutek powstają poważne złamania. Często w takich przypadkach konieczne jest zastosowanie implantu w celu zastąpienia złamanej lub chorej kości [22]. Ze względu na to stworzono wiele materiałów, z których można tworzyć implanty, na przykład ceramikę, polimery, metale. Często pierwszym wyborem są implanty wykonane z tytanu, a dokładniej ze stopu Ti6Al4V. Stop ten charakteryzuje się doskonałymi właściwościami mechanicznymi, bardzo wysoką odpornością na korozję w płynach biologicznych oraz biozgodnością [23]. Badania naukowców z całego świata wskazują na wysoką przeżywalność tych implantów, ale także na pewne niedoskonałości. Tytan jest bioobojętny, co oznacza, że nie wywołuje reakcji alergicznych, jednak nadal jest rozpoznawany przez organizm jako ciało obce. To powoduje, że organizm izoluje implant w torebce włóknistej, co spowalnia osteointegrację, uniemożliwia regenerację kości i powoduje stan zapalny tkanek wokół implantu [22]. Ponadto stosowanie implantów wiąże się z ryzykiem zakażenia bakteryjnego lub grzybiczego, ponieważ na powierzchni materiału użytego jako implant może pojawić się biofilm [24].

Wady stopów skłoniły naukowców do podjęcia próby sfunkcjonalizowania powierzchni implantów w celu poprawy biozgodności, osteointegracji oraz zatrzymania tworzenia się biofilmu. Na właściwości otrzymanych warstw ma wpływ wiele

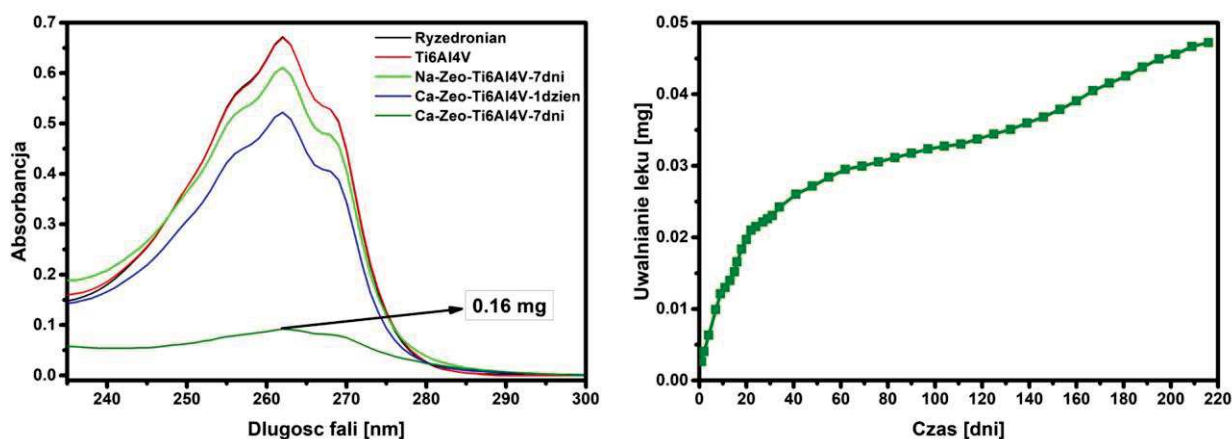
parametrów, takich jak topografia powierzchni, właściwości hydrofilowo-hydrofobowe czy energia powierzchniowa. Właściwości te mają ogromne znaczenie, ponieważ wpływają na przeżywalność komórek, która jest kluczowa dla szybkiej osteointegracji [25]. Przykładami modyfikacji tytanu są wytwarzanie warstw zeolitowych, warstw tytanianów sodowych oraz synteza sieci metaloorganicznych (np. ZIF-8) [26].

4.5.1. Uwalnianie leków na osteoporozę z powierzchni stopów tytanowych modyfikowanych zeolitami

Materiały modyfikowane warstwami zeolitowymi charakteryzują się znacznie lepszą adhezją komórek na powierzchni implantów, zwiększoną aktywnością fosfatazy alkalicznej oraz ekspresją genów związanych z kością. Badania *in vitro* wykazują przyspieszony wzrost hydroksyapatytu na powierzchni implantów modyfikowanych zeolitami, co potwierdzają również badania *in vivo*, które wykazały przyspieszoną osteointegrację materiałów modyfikowanych zeolitem. Więcej na ten temat można przeczytać w publikacji przeglądowej, w której kandydat jest jednym z autorów [27]. W pracy tej zaprezentowano duży potencjał warstw zeolitowych w modyfikacji powierzchni implantów.

Celem publikacji **H6** było przygotowanie implantu tytanowego modyfikowanego zeolitem wapniowym umożliwiającego powolne i stopniowe uwalnianie ryzedronianu. Miejscowe podanie leku zwiększa osteointegrację implantu, ze względu na co jest to perspektywiczna forma terapii [21]. Modyfikacje tytanu oraz procesy sorpcji i desorpcji zostały potwierdzone różnymi metodami: XRD, FTIR, SEM, EDS i XPS. Cała powierzchnia stopu jest pokryta równomiernie zeolitem, co zaprezentowano w publikacji na zdjęciach SEM. Zeolit ma nieregularny kształt typowy dla sodalitu. Ponadto między cząstkami zeolitu powstały makropory. Jest to korzystne, ponieważ kości rosną szybciej na tego typu strukturze [28]. Powierzchnia przed i po sorpcji leku wygląda podobnie. Świadczy to o tym, że utworzyła się jego cienka warstwa i że lek nie wytrącił się/skrystalizował na powierzchni, ale został związany poprzez oddziaływanie z wapniem.

Dokładną ilość leku zaadsorbowanego na powierzchni Ca-Zeo-Ti6Al4V (titan modyfikowany zeolitem wapniowym) określono za pomocą spektroskopii UV-Vis (**Rysunek 9**). Sorpcję potwierdza zmniejszenie ilości ryzedronianu w roztworze. Badania przeprowadzono również dla czystego tytanu oraz tytanu z warstwą zeolitu sodowego. **Jak widać, lek w ogóle nie zatrzymywał się na tytanie niemodyfikowanym, a tylko nieznacznie na zeolicie sodowym. Uzyskane wyniki wskazują, że Ca-Zeo-Ti6Al4V zaadsorbował 0,16 mg ryzedronianu. Tę ilość zaadsorbowano na powierzchni 1 cm². Powierzchnia standardowych implantów jest kilkaset razy większa, co umożliwi zatrzymanie większej ilości leku.**



Rysunek 9. Sorpcja ryzedronianu po 1 i 7 dniach na powierzchni stopu Ti6Al4V pokrytego zeolitem wapniowym oraz sorpcja po 7 dniach na powierzchni stopu Ti6Al4V pokrytego zeolitem sodowym („Ryzedronian” oznacza stężenie wyjściowe). Uwalnianie ryzedronianu z powierzchni stopu Ti6Al4V pokrytego zeolitem wapniowym.

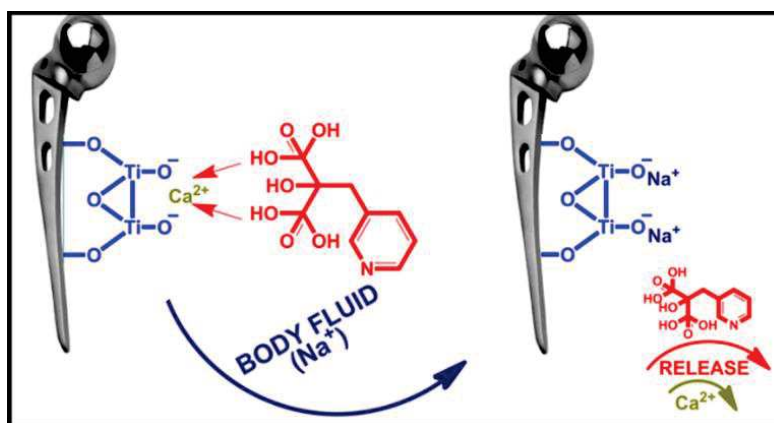
Badania nad uwalnianiem ryzedronianu prowadzono przez 219 dni. W tym czasie uwolniono prawie 30% leku (**Rysunek 9**). Uwalnianie nie ustało i niewielkie dawki były nadal uwalniane każdego kolejnego dnia, ale badania do publikacji zakończono na dniu 219. Ilość uwalnianego leku była początkowo większa, a następnie zmniejszała się po około 40 dniach. Dawki uwalnianego leku są niewielkie, co jest pozytywną informacją, gdyż takie dawki są wymagane w miejscowym leczeniu osteoporozy. **Na podstawie krzywej można oszacować, że lek będzie uwalniany przez około 2 lata.** Obecnie w literaturze opisano zastosowania materiałów na bazie fosforanu wapnia jako implantów do kontrolowanego uwalniania bisfosfonianów. Ilość leku uwalnianego z ich powierzchni nie przekraczała 25%. Tak niewielka ilość uwolnionego leku wynika z faktu, że uwalnianie odbywało się z implantu ceramicznego zbliżonego budową do kości. Drugi problem polega na tym, że na ich powierzchni zachodzi resorpcja leków. Z tego powodu proponowana w pracy **H6** warstwa zeolitu jest bardzo dobrą alternatywą. Badania przedstawione w tej pracy to dopiero pierwszy krok w przygotowaniu nowych implantów tytanowych uwalniających leki na osteoporozę.

Badania zaprezentowane w pracy **H6** były prowadzone w ramach projektu PRELUDIUM (2017/27/N/ST8/00307) finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, w którym kandydat był kierownikiem. Należy dodać, że rozwiązanie zaprezentowane w publikacji **H6** zostało opatentowane w patencie **H7**. Patent ten został nominowany do nagrody w konkursie „EUREKA! DGP – ODKRYWAMY POLSKIE WYNAZKI 2023” organizowanym przez Dziennik Gazeta Prawna.

W drugiej publikacji (**H8**), w której tytan został zmodyfikowany warstwami zeolitu zbadano wpływ jonów na sorpcję leku. Udowodniono, że zastosowanie jonów magnezu i cynku wpływa znacząco zarówno na skuteczność sorpcji leku, jak i jego uwalnianie. Ze względu na możliwość wytworzenia warstwy zeolitowej zawierającej zarówno antybakteryjne jony cynku, jak i lek na osteoporozę, materiał tego typu posiada podwójny efekt terapeutyczny. Dodatkowo w publikacji zostały zbadane właściwości mechaniczne wytworzonej warstwy. W pracy określono także topografię powierzchni i udowodniono, że topografia warstwy może sprzyjać szybszej odbudowie kości na powierzchni implantu modyfikowanego zeolitem. **Ze względu na dużo większą ilość jonów dwuwartościowych, które mają potencjał w walce z osteoporozą tematyka ta nie została jeszcze wyczerpana.**

4.5.2. Uwalnianie leków na osteoporozę z powierzchni stopów tytanowych modyfikowanych warstwami tytanianu

Już wcześniej udowodniono, że bioaktywna warstwa tytanianu może przyspieszać spontaniczne zarodkowanie kościopodobnej warstwy apatytu na stopie tytanu. Tytaniany wapnia mają również pozytywny wpływ na adhezję osteoblastów, która jest efektywniejsza niż w przypadku czystego hydroksyapatytu [29]. Jony sodu występujące w warstwach tytanianowych można łatwo wymienić na jony dwuwartościowe. Z tego powodu cienka warstwa tytanianu wapnia na powierzchni stopu tytanu wydaje się idealnym materiałem do kontrolowanego uwalniania leku w miejscu, w którym z powodu osteoporozy konieczne było usunięcie fragmentu kości. W publikacji **H9** otrzymano warstwę tytanianu wapnia na powierzchni stopu Ti6Al4V, którą wykorzystano jako nośnik ryzedronianu. Jest to pierwszy przypadek zastosowania tytanianu wapnia jako inteligentnego nośnika uwalniającego lek pod wpływem płynów ustrojowych bezpośrednio w miejscu dotkniętym chorobą. Schemat badań przedstawiono na **Rysunku 10**.



Rysunek 10. Schemat teoretyczny procesu sorpcji i uwalniania bisfosfonianu z powierzchni stopu Ti6Al4V z warstwą tytanianu.

Skuteczność wytworzenia warstwy tytanianu wapnia i sorpcji leku udowodniono takimi technikami jak EDS, XPS i mapowanie ramanowskie. Dokładną ilość leku zaadsorbowanego na powierzchni stopu tytanu modyfikowanego tytanianem wapniowym określono za pomocą spektroskopii UV-Vis. Uzyskane wyniki wskazują, że materiał Ca-Tit zaadsorbował 21 µg ryzedronianu. Dla porównania takie same badania przeprowadzono dla czystego stopu i stopu z warstwą tytanianu sodu. W obu przypadkach lek nie został zatrzymany. **Potwierdza to teoretyczne założenie, że lek przyłączy się tylko do materiału zawierającego jony wapnia.** 21 µg ryzedronianu zaadsorbowało się na powierzchni 1 cm². Powierzchnia standardowych implantów jest kilkaset razy większa, dzięki czemu na ich powierzchni można zatrzymać więcej leku.

Badania nad uwalnianiem ryzedronianu prowadzono przez 30 dni, gdyż po tym czasie materiał uwolnił 100% leku. **Lek jest uwalniany stopniowo.** Celem, jaki przyjęto w tym badaniu, było zaproponowanie materiału, który dostarczyłby minimalną dawkę leku przez wiele dni, a nawet kilka tygodni. Zapobiegnie to powstawaniu miejscowej toksyczności, która może wystąpić po miejscowym podaniu dużej dawki bisfosfonianów.

Badania zaprezentowane w pracy **H9** były prowadzone w ramach projektu PRELUDIUM (2017/27/N/ST8/00307) finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, w którym kandydat był kierownikiem. Należy dodać, że rozwiązanie zaprezentowane w pracy **H9** zostało opatentowane w patencie **H10**. Patent ten został nominowany do nagrody w konkursie „EUREKA! DGP – ODKRYWAMY POLSKIE WYNALAZKI 2023” organizowanym przez Dziennik Gazeta Prawna.

Badania zostały przeprowadzone także na tytanie pokrytym warstwą tytanianu cynkowego. Wyniki badań opublikowano w pracy **H11**. Około 25 µg leku zostało zatrzymane na powierzchni 0,5 cm². Porównując otrzymane wyniki z przedstawionymi w poprzedniej pracy, można zauważyć, że stop tytanu modyfikowany tytanianem cynku zatrzymuje ponad 2 razy więcej leku niż stop modyfikowany tytanianem wapnia. Może to wynikać z faktu, że interakcje bisfosfonianów z tytanianem cynku są mocniejsze niż z tytanianem wapnia. Jest to zgodne z doniesieniami literaturowymi, ponieważ długości wiązania M-O między bisfosfonianami a jonami są mniejsze dla Zn²⁺ w porównaniu z Ca²⁺, co wskazuje na silniejsze oddziaływanie [**H11**].

Lek jest uwalniany z powierzchni stopu tytanowego modyfikowanego tytanianem cynkowym przez 7 dni. Nie zaobserwowano wyrzutu dużej dawki leku pierwszego dnia, a dawki są porównywalne w pierwszych 2 dniach. Po tym czasie dawka zmniejsza się. Porównując uzyskane wyniki z wynikami z poprzedniej pracy [**H9**], można zauważyć, że lek uwalnia się szybciej ze stopu modyfikowanego tytanianem cynku, ponieważ dla tytanianu wapnia uwalnianie trwało 30 dni. Celem, jaki postawiono w tej pracy, było zaproponowanie potencjalnego implantu, który dostarczałby niewielką dawkę substancji czynnej przez kilka dni. Będzie to przeciwdziałać miejscowej toksyczności, która może wystąpić przy miejscowym podawaniu dużych dawek leków.

Na podstawie analizy obu prac stwierdzono, że typ jonu w warstwie tytanianowej ma wpływ zarówno na sorpcję, jak i uwalnianie leku, co jest zgodne z założeniami zaprezentowanymi w monotematycznym cyklu publikacji. Ze względu na ilość dostępnych kationów i bisfosfonianów charakteryzujących się różnymi strukturami planuje się kontynuację tych badań.

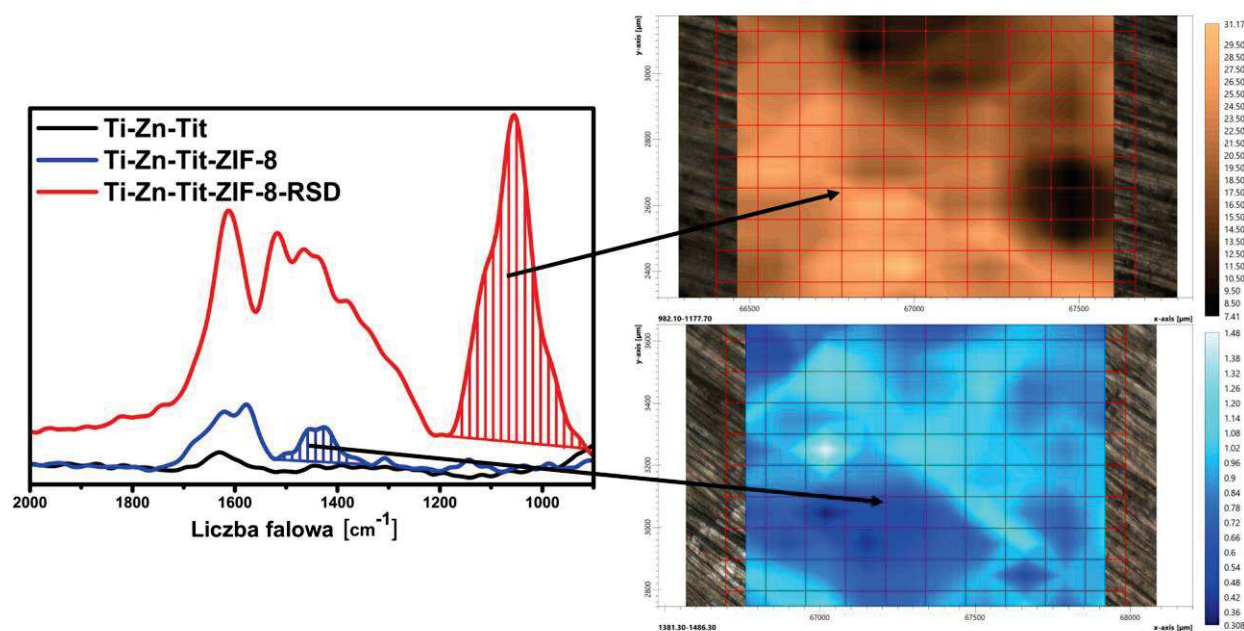
4.5.3. Uwalnianie leków na osteoporozę z powierzchni stopów tytanowych modyfikowanych sieciami metaloorganicznymi

Struktury metaloorganiczne mają wiele zastosowań biomedycznych. Są to na przykład dostarczanie leków i dostarczanie genów. Zmodyfikowanie stopów przy użyciu sieci metaloorganicznych wpływa na nabycie przez implanty nowych właściwości. Są to doskonała biogodność, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona produkcja kolagenu, lepsza adhezja komórek i uwalnianie bioaktywnych jonów. Ponadto przygotowane warstwy mają również zdolność do zwiększania ekspresji genów związanych z osteopatią. Otrzymane powłoki wykazują również silne właściwości antybakteryjne wobec różnych szczepów bakterii oraz lepszą odporność korozyjną. Szerzej na temat wykorzystania sieci metaloorganicznych w modyfikacji stopów można przeczytać w pracy przeglądowej, w której kandydat jest jednym z autorów [30].

Ze względu na wymienione właściwości, w pracy **H12** na powierzchni stopu Ti6Al4V uzyskano biokompatybilną zeolitową strukturę imidazolową typu 8 (ZIF-8), którą zastosowano jako nośnik ryzedronianu. Zastosowano dwa rodzaje modyfikacji stopu, jeden opisany wcześniej w literaturze i jeden zaproponowany po raz pierwszy w pracy **H12**. Nowa metoda polegała na wstępnej modyfikacji stopu tytanu tytanianem cynkowym, a dopiero w kolejnym etapie wytworzeniu warstwy ZIF-8. Obie warstwy wykorzystano jako nośnik leku na osteoporozę. Jest to pierwszy przypadek zastosowania ZIF-8 na powierzchni stopu tytanu jako nośnika uwalniającego lek pod wpływem płynów ustrojowych bezpośrednio w miejscu zmiany chorobowej. Zarówno warstwa ZIF-8 otrzymana metodą zaproponowaną przez kandydata, jak i lek na jej powierzchni były równomiernie rozmieszczone na całej powierzchni stopu, co zostało potwierdzone mapowaniem EDS oraz obrazowaniem FTIR.

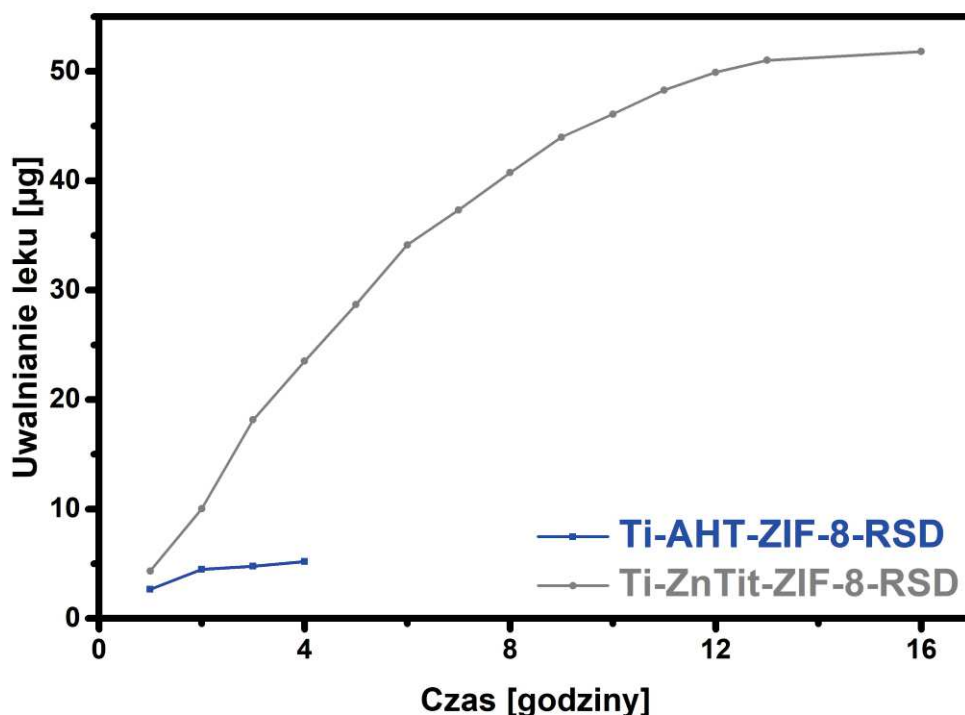
Jak widać na **Rysunku 11**, zarówno warstwa ZIF-8 przygotowana metodyką zaproponowaną przez kandydata, jak i lek są obecne na całej powierzchni potencjalnego implantu tytanowego. Pasma, dla których określono rozkład ZIF-8 i leku, nie występują w materiale Ti-Zn-Tit (tytan modyfikowany tytanianem cynkowym). Obrazowanie warstwy ZIF-8 wykonano dla pasma w zakresie $1486,3 - 1381,3 \text{ cm}^{-1}$, które można przypisać występowaniu pierścienia imidazolowego. Obrazowanie rozkładu leku wykonano dla pasma pochodzącego od wiązania P-O w zakresie od $1177,7$ do $982,1 \text{ cm}^{-1}$, co jednoznacznie potwierdza obecność leku. Uzyskane równomierne rozmieszczenie ZIF-8 i ryzedronianu na powierzchni tego materiału jest

bardzo ważne, ponieważ lek powinien być dostarczany z powierzchni endoprotezy w takim samym stopniu w każdym miejscu kontaktu z tkankami. Mapowania nie udało się przeprowadzić dla warstwy uzyskanej metodyką opisywaną w literaturze ze względu na brak pasm w widmie FT-IR.



Rysunek 11. Rozkład warstwy ZIF-8 i ryzedronianu określony przy użyciu mapowania FT-IR. Mapy przygotowano na podstawie powierzchni pasm zaznaczonych na widmie.

Wyniki uwalniania ryzedronianu z powierzchni stopów tytanu modyfikowanych warstwami ZIF-8 przedstawiono na **Rysunku 12**. Uwalnianie leku z powierzchni Ti-AHT-ZIF-8-RSD (procedura przygotowania warstwy opisana w literaturze) było bardzo krótkie i uwolniona została niewielka ilość leku (5,2 μg). Inaczej sytuacja wygląda w przypadku Ti-ZnTit-ZIF-8-RSD (procedura zaproponowana w pracy **H12**). Uwalnianie trwało 16 godzin (po tym czasie lek był nieoznaczalny) i z 0,5 cm^2 uwolniono 52,4 μg . **Powierzchnie endoprotez są kilkaset razy większe, co pozwoli na dobranie odpowiedniej dawki leku do danego zastosowania. Co ważne, lek uwalniał się w małych dawkach, co świadczy o tym, że stop nie będzie najprawdopodobniej wywoływał stanów zapalnych.** Na podstawie uzyskanych wyników można przypuszczać, że prezentowany materiał nadaje się do wspomaganie powrotu do zdrowia osób cierpiących na osteoporozę bezpośrednio po operacji wszczepienia implantu tytanowego. **Ilość warstw metaloorganicznych możliwych do wytworzenia na powierzchni stopów tytanowych jest o wiele większa, co wskazuje na potencjał kontynuacji tych badań.**



Rysunek 12. Uwalnianie ryzedronianu z powierzchni stopów Ti6Al4V pokrytych warstwami ZIF-8.

Badania zaprezentowane w pracy H12 były prowadzone w ramach projektu OPUS (2020/39/B/ST5/00320) finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

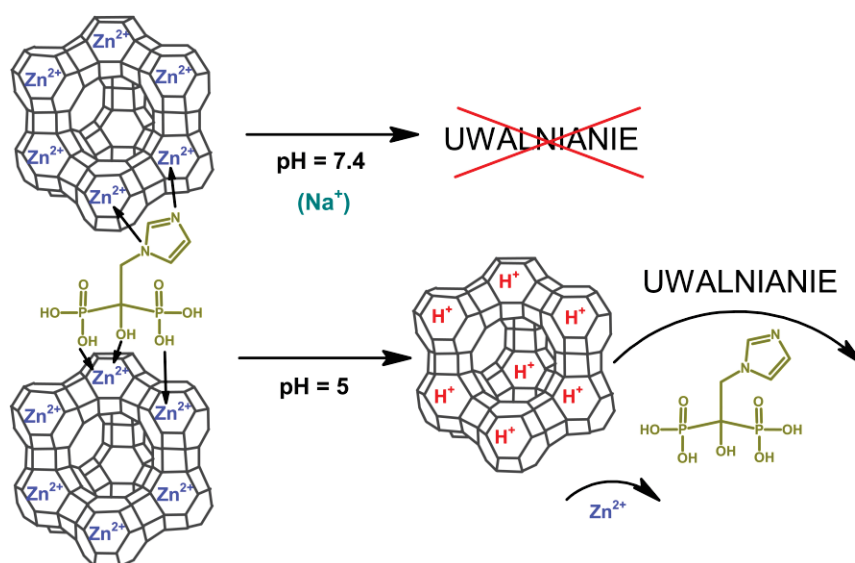
4.5.4. Podsumowanie modyfikacji powierzchni stopów tytanowych przy użyciu cienkich warstw nośników leków

W zaprezentowanych pracach (H6-H12) opisano kilka sposobów modyfikacji powierzchni potencjalnych implantów tytanowych w celu uwalniania z ich powierzchni leków na osteoporozę. W pracach tych udowodniono założenia teoretyczne. **Zaproponowanie różnych warstw, które uwalniają leki w różnych ilościach w różnym czasie może pozwolić na dobranie odpowiedniej modyfikacji do danego zastosowania.** Kolejnym etapem tych badań będzie ocena skuteczności wytworzonych implantów na komórkach. Uzyskane wyniki wskazują na bardzo duży potencjał aplikacyjny przeprowadzonych modyfikacji. W literaturze nie były dotychczas opisywane materiały, które w tak kontrolowany sposób uwalniałyby leki na osteoporozę bezpośrednio z powierzchni implantów. Dodatkowo należy zaznaczyć, że leki uwalniane są z powierzchni materiałów biogodnych, co już wcześniej udowodniono w literaturze. Poza lekami uwalniane są także jony, a więc wytworzone układy posiadają podwójny efekt terapeutyczny.

Przeważająca część tego autoreferatu dotyczy przygotowania nośników dla leków przeciwko osteoporozie. W kolejnej części autoreferatu zostaną zaprezentowane inne kierunki wykorzystania nowych nośników leków działających na zasadzie oddziaływań nośnik – kation dwuwartościowy – substancja czynna. Wyniki przedstawione w kolejnej części autoreferatu wskazują możliwe kierunki wykorzystania wiedzy zdobytej podczas badania nowych nośników leków na osteoporozę. Należy dodać, że są to tylko prace opublikowane na dzień zakończenia pisania autoreferatu, a badania nad różnymi lekami wykorzystywanymi w różnych chorobach są dalej prowadzone.

4.6. Nowy nośniki o potencjalnym zastosowaniu w dostarczaniu zoledronianu w odpowiedzi na zmianę pH

Zoledronian jest opisywany w literaturze jako związek o działaniu przeciwnowotworowym. Głównym problemem stosowania zoledronianu jako leku przeciwnowotworowego jest osiągnięcie stężenia terapeutycznego leku w pobliżu guza nowotworowego. Jak każdy inny bisfosfonian, zoledronian po wejściu do krwiobiegu jest dzielony między kości i nerki. Cząsteczki zoledronianu, które trafiają do nerek, są szybko eliminowane z krążenia i wydalane z organizmu w postaci niezmetabolizowanej z moczem. Z drugiej strony, nie jest możliwe podawanie większych dawek leku, ponieważ może to spowodować poważne działania niepożądane. Rozwiązaniem tego problemu może być skonstruowanie nośnika dla zoledronianu, który dostarczałby i uwalniał lek tylko w okolicy guza. W pracy **H13** zaproponowano system dostarczania zoledronianu na bazie zeolitu X z jonami Zn^{2+} . Koncepcja badań została opracowana na podstawie wyników z pracy **H2**, w której udowodniono, że zoledronian nie uwalnia się w środowisku obojętnym. Schemat opisywanych badań przedstawiono na **Rysunku 13**.



Rysunek 13. Schemat badań przedstawiony w pracy [H13].

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy potwierdzają skuteczność wymiany jonowej i sorpcji zoledronianu. Właściwości morfologiczne materiału po sorpcji nie uległy zmianie, co świadczy o tym, że lek jest związany z jonami cynku w strukturze zeolitu, a nie strącony. Skuteczność sorpcji potwierdzono obecnością w analizowanych próbkach jonów azotu i fosforu. Nośnik jest w stanie zatrzymać około 5% leku, w przeliczeniu na masę nośnika. Co najważniejsze, lek uwalnia się tylko w środowisku kwaśnym (środowisko nowotworowe). **Przy pH 7,4 lek nie jest uwalniany, co potwierdza brak negatywnego wpływu na zdrowe komórki człowieka. Lek uwolnił się za to bardzo szybko w środowisku kwasowym. Porównanie zaprezentowanego materiału z doniesieniami literaturowymi potwierdza jego ogromny potencjał [H13]. Według wiedzy kandydata nie opracowano jeszcze materiału, który uwalniałby lek w bardzo krótkim czasie i tylko w kwaśnym środowisku.** Ponadto materiał ten uwalnia jony cynku, które dodatkowo działają na komórki nowotworowe. Jest to pierwsze opracowanie na temat tego typu materiału. W kolejnych etapach badań w przyszłości kandydat planuje skupić się na przygotowaniu nanozeolitów cynku załadowanych zoledronianem i określeniu ich wpływu na komórki nowotworowe w badaniach *in vivo*.

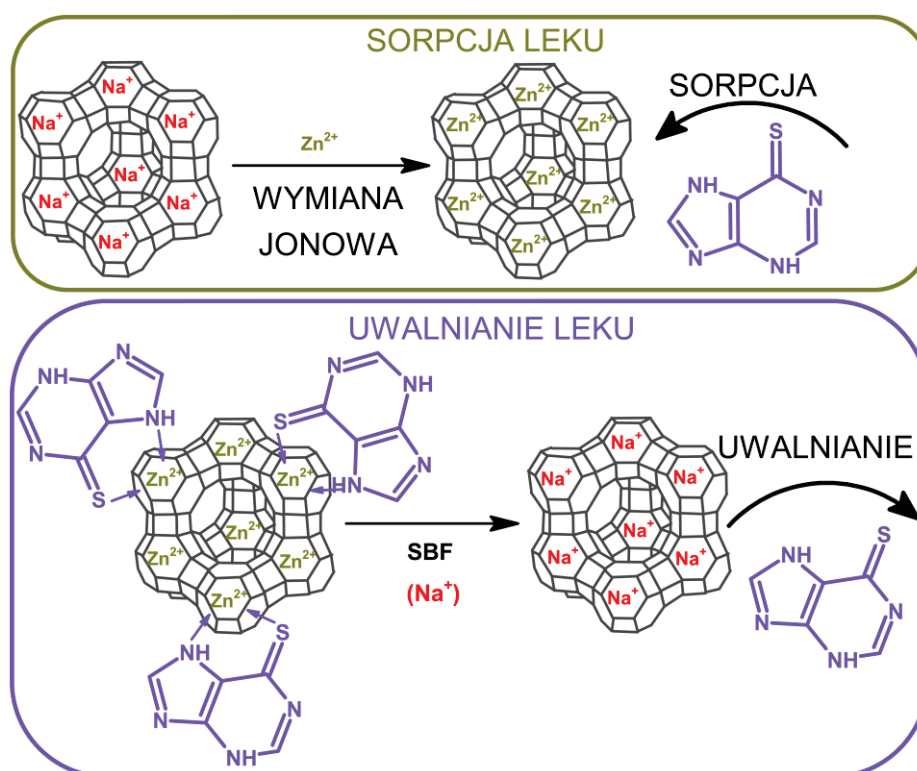
4.7. Nowe nośniki o potencjalnym zastosowaniu w dostarczaniu 6-merkaptopuryny

6-merkaptopuryna (MERC) jest analogiem puryny, lekiem o właściwościach przeciwnowotworowych, immunosupresyjnych i cytotoksycznych. Aktywność tego związku jest zależna od dawki [31]. Jedną z najpoważniejszych chorób, w których lek ten znajduje zastosowanie jest ostra białaczka limfoblastyczna. Jednym z głównych problemów podczas terapii 6-merkaptopuryną jest jej niska biodostępność, wynosząca około 16% [31]. Kolejnym problemem jest krótki okres półtrwania w osoczu, wynoszący od około 1 do 3 godzin. Biorąc pod uwagę powyższe wady, poszukuje się nowego systemu dostarczania merkaptopuryny. W literaturze opisanych jest kilka systemów, z których większość opiera się na tworzeniu wiązań dwusiarczkowych między nośnikiem a lekiem. Problem z tym systemem dostarczania leku polega na tym, że lek może zostać uwolniony tylko wtedy, gdy w komórce jest wystarczające stężenie glutationu [32]. Biorąc to pod uwagę, konieczne jest wytworzenie nośnika, który uwalniałby lek pod wpływem płynów ustrojowych. Nośnik ten powinien być biokompatybilny i stopniowo uwalniać lek, aby uniknąć toksycznego wpływu na zdrowe komórki.

4.7.1. Zastosowanie zeolitów cynkowych w dostarczaniu 6-merkaptopuryny

Zeolity są idealnym materiałem do tego zastosowania i nigdy wcześniej nie były używane do dostarczania MERC. W publikacji **H14** wykorzystano fakt,

że 6-merkaptopuryna tworzy kompleksy z cynkiem [33]. W pracy przygotowano formy cynkowe zeolitów FAU typu X i Y. Schemat badań przedstawiono na **Rysunku 14**.

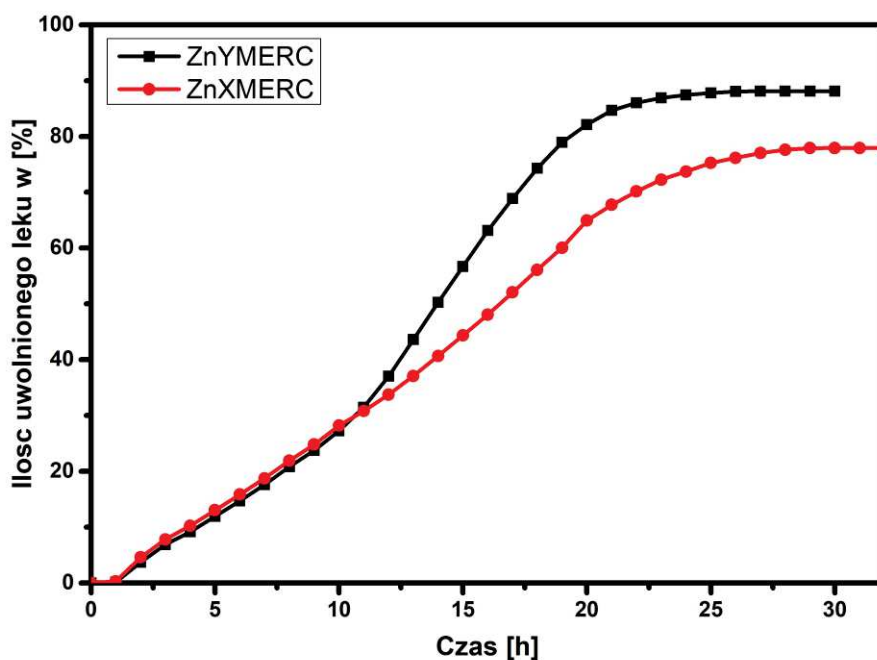


Rysunek 14. Schemat badań przedstawionych w publikacji H14.

Za pomocą przeprowadzonych analiz, tj. SEM/EDS, FTIR oraz analizy elementarnej potwierdzono skuteczność wymiany jonowej oraz sorpcji leku na powierzchni materiału. Badania potwierdziły, że lek nie wytrąca się na powierzchni, ale jest zatrzymywany poprzez interakcje koordynacyjne z kationami cynku. Na podstawie obrazów SEM stwierdzono, że zarówno wymiana jonowa, jak i sorpcja leku nie powodowały agregacji cząstek nośnika. Na podstawie mapowania EDS potwierdzono również, że wymiana jonowa i sorpcja leku zachodzą równomiernie na całej powierzchni materiału.

Badanie sorpcji leku przeprowadzono za pomocą spektroskopii UV-Vis. **Sorpcja nie była skuteczna na zeolicie sodowym.** Badania ilościowe wykazały, że na zeolicie Y zatrzymywane są większe ilości leku. Uzyskane wyniki mogą być zaskakujące ze względu na ponad 3-krotnie wyższą zawartość jonów cynku w zeolicie typu X po wymianie jonowej. Jednym z wyjaśnień może być to, że zeolit Y posiadał mniejsze cząstki, co zwiększa sorpcję. Może to być również spowodowane tym, że objętość porów w zeolicie typu X stała się znacznie mniejsza po wymianie jonowej i przez to może w nich zatrzymać się mniej leku. Z doniesień literaturowych wynika bowiem, że wymiana jonowa zeolitów z jonami cynku powoduje zmniejszenie objętości porów.

Uwalnianie leku określono przy użyciu spektroskopii UV-Vis (**Rysunek 15**). Jak widać, w ciągu pierwszych 10 godzin **lek uwalniał się stopniowo** z obu przygotowanych materiałów w niemal identycznych ilościach (do około 30%). Uwalnianie merkaptopuryny następnie przyspieszyło w przypadku zeolitu Y. W przypadku obu nośników **nie ma często występującego „wybuchowego uwalniania”**. **Lek uwalnia się powoli w małych dawkach**. Jest tak prawdopodobnie dlatego, że lek nie jest fizycznie adsorbowany w porach ale, jak wspomniano wcześniej, jest zatrzymywany poprzez interakcje koordynacyjne z jonami cynku. W obu przypadkach możliwe było również uzyskanie uwolnienia dużych ilości leku z nośników. 78% leku zostało uwolnione z zeolitu X po 31 godzinach, a 88% z zeolitu Y po 30 godzinach.



Rysunek 15. Uwalnianie leku z nośników ZnY i ZnX.

Dodatkowo skuteczność uzyskanych materiałów badano poprzez określenie cytotoksyczności. Badanie cytotoksyczności linii komórkowej MCF-7 przy różnych stężeniach przez 72 godziny wykazało, że MERC może być skutecznie uwalniany z materiałów. Co więcej, oba zeolity w wolnej postaci nie wpływały na żywotność komórek, a zatem można je uznać za biokompatybilne. **Zaprezentowane wyniki to tylko pierwszy krok w tej tematyce**. Aktualnie są prowadzone badania nad innymi materiałami w dostarczaniu merkaptopuryny. Tematyka ta jest perspektywiczna i na badania z nią związane został przygotowany wniosek grantowy.

4.7.2. Zastosowanie mezoporowatej krzemionki modyfikowanej polidopaminą i jonami cynku w dostarczaniu 6-merkaptopuryny

Mezoporowata krzemionka jest nośnikiem leków szeroko stosowanym przez naukowców na całym świecie [34]. Powierzchnia mezoporowatej krzemionki może zostać zmodyfikowana np. przy użyciu polidopaminy. Polidopamina to naturalny polimer, który jest wykorzystywany w zastosowaniach biomedycznych ze względu na niską cytotoksyczność i wyjątkową biogodność [35]. Unikatowe właściwości polidopaminy pozwalają na zatrzymanie na jej powierzchni jonów cynku [36]. Ze względu na obecność tych jonów nośnik tego typu został wykorzystany w pracy **H15** jako nośnik merkaptopuryny.

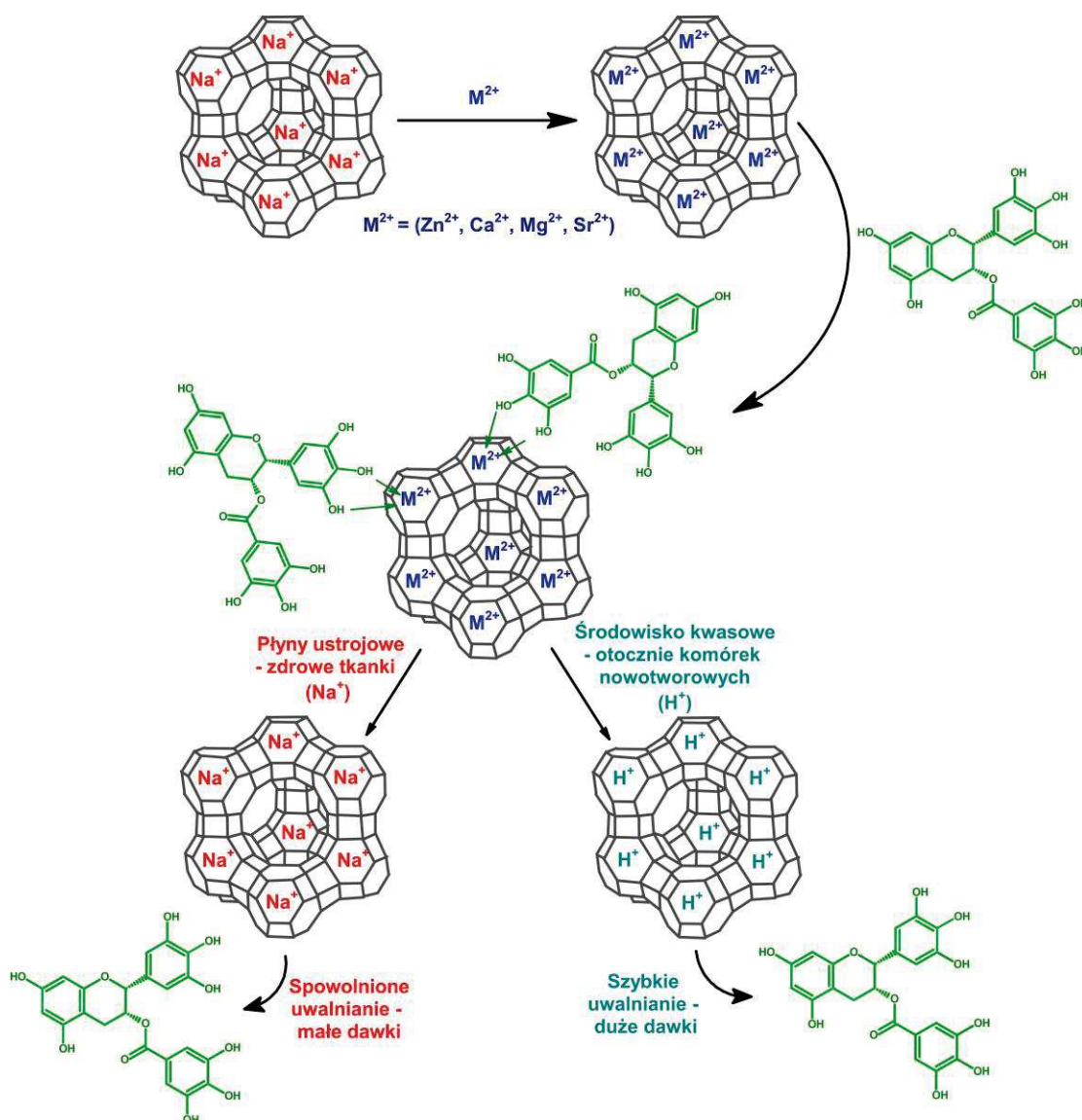
Otrzymany nośnik scharakteryzowano kilkoma technikami. Wielkość cząstek nośnika mieściła się w zakresie 100-200 nm, co pozwala na jego zastosowanie w podawaniu dożylnym. Lek uwalniał się z nośnika przez 15 godzin, w związku z czym cały lek może zostać uwolniony podczas krążenia w krwioobiegu. Uwalnianie leku z mezoporowatej krzemionki modyfikowanej polidopaminą z zaadsorbowanymi jonami cynku było przedłużone i nie zaobserwowano „wybuchowego uwalniania”. Materiał uwalniał również niewielkie ilości cynku, który jest ważny w leczeniu choroby. Uzyskane wyniki są obiecujące i mają duży potencjał aplikacyjny.

Porównując wyniki uzyskane w tej pracy z wynikami z pracy **H14** można zauważyć, że ilość zatrzymanego leku była mniejsza. Pomimo tego oba materiały mają dużą szansę na ich wykorzystanie w przyszłości.

4.8. Nowe nośniki o potencjalnym zastosowaniu w dostarczaniu galusanu epigalokatechiny

Galusan epigalokatechiny (EGCG) jest związkiem chemicznym pochodzenia naturalnego. Pozyskuje się go np. z ekstraktu zielonej herbaty [37]. EGCG posiada właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe [38]. Ze względu na to EGCG ma znaczny potencjał w leczeniu różnych chorób, takich jak nowotwory i osteoporoza [39–41]. Jednakże skuteczność terapii przy użyciu EGCG jest nadal ograniczona. Jednym z głównych problemów podczas stosowania EGCG jest jego słaba biodostępność i stabilność [37]. Kolejnym problemem ograniczającym zastosowanie EGCG w leczeniu jest jego niskie maksymalne stężenie w osoczu ludzkim po podaniu doustnym, które wynosi około 0,32% [42]. Wartość ta jest zdecydowanie za niska, aby zapewnić odpowiednią skuteczność. Ponadto EGCG charakteryzuje się słabym wchłanianiem przez jelita. [43]. Dlatego konieczne jest prowadzenie badań, których efektem będzie opracowanie nowych systemów dostarczania leków, które zwiększą biodostępność i stabilność EGCG, zapewniając tym samym skuteczność leczenia.

W publikacji **H16** przygotowano zeolity typu X z jonami Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} i Zn^{2+} , które wykorzystano jako nośniki EGCG. Otrzymane zeolity scharakteryzowano różnymi technikami w celu potwierdzenia skutecznej wymiany jonowej i sorpcji leku. Dla wszystkich przygotowanych materiałów zbadano zdolność sorpcyjną i określono profil uwalniania leku w warunkach obojętnych i kwaśnych. Schemat badań opisanych w publikacji **H16** przedstawiono na **Rysunku 16**.



Rysunek 16. Schemat badań opisanych w publikacji **H16**.

Wyniki przedstawione w publikacji **H16** potwierdzają skuteczność wykorzystania nośników zeolitycznych w kontrolowanym dostarczaniu EGCG. Rodzaj jonu dwuwartościowego zawartego w strukturze zeolitu ma duży wpływ na sorpcję i uwalnianie leku. Najmniej EGCG jest zatrzymywane na zeolicie magnezowym, a najwięcej na zeolicie cynkowym. **Uwalnianie leku w małych dawkach**

w środowisku obojętnym wskazuje na duży potencjał materiałów w leczeniu osteoporozy (potencjalne składniki implantów), natomiast uwalnianie leku w dużych dawkach w środowisku kwaśnym wskazuje na możliwość zastosowania w leczeniu nowotworów. Opisane w tej pracy zeolity, ze względu na swoją biokompatybilność i unikalne właściwości jako nośniki, potwierdzone badaniami, stanowią interesującą alternatywę dla dotychczas opisywanych nośników EGCG. Według wiedzy kandydata, w literaturze nie ma materiałów o właściwościach podobnych do prezentowanych w publikacji H16. Wyniki przedstawione w tej pracy są bardzo obiecujące i dalsze badania powinny skupić się na wykorzystaniu wiedzy zdobytej w tej pracy w badaniach ukierunkowanych na osteoporozę lub nowotwory. **Ze względu na możliwość wytworzenia warstw zeolitowych na powierzchni implantów tytanowych EGCG może być dostarczane bezpośrednio z ich powierzchni.** Tego typu badania są już prowadzone w zespole badawczym kandydata.

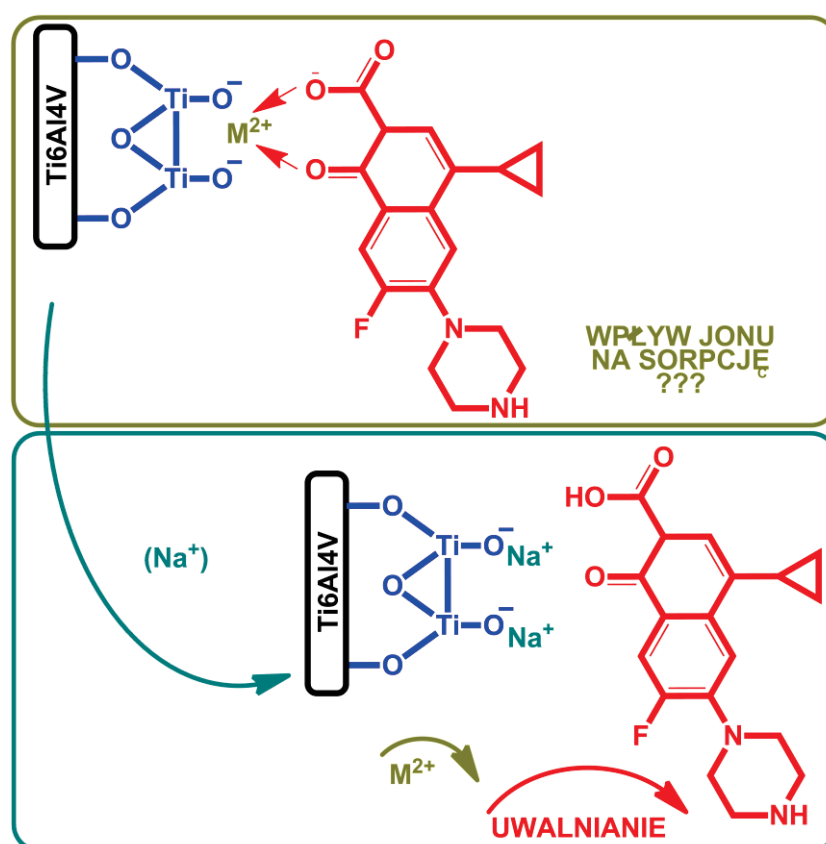
4.9. Dostarczaniu cyprofloksacyny z powierzchni stopu tytanowego modyfikowanego tytanianami

Pomimo doskonałych właściwości implanty tytanowe są podatne na adhezję drobnoustrojów i tworzenie biofilmu, co w ostateczności może powodować miejscowy stan zapalny w otaczających tkankach [44]. Obecnie zakażenia leczy się głównie poprzez ogólnoustrojowe podawanie antybiotyków, doustnie lub dożylnie. Choć leczenie infekcji w ten sposób jest powszechnie stosowane, nie jest to metoda idealna ze względu na małą skuteczność niektórych antybiotyków oraz ich skutki uboczne [45]. Rozwiązaniem tych problemów może być przygotowanie na powierzchni implantów powłok antybakteryjnych zawierających antybiotyki. Przewagą takiego systemu nad standardowym podawaniem doustnym będzie to, że **dostarczana dawka antybiotyku może być mniejsza i będzie działała miejscowo.** Antybiotyk powinien związać się z powierzchnią na tyle mocno, aby nie został mechanicznie usunięty podczas zabiegu i aby nie uwolnił się całkowicie w ciągu kilku minut. Z tego powodu powinny występować silne oddziaływania pomiędzy lekiem a powierzchnią implantu. **Ciekawą metodą jest kompleksowanie antybiotyku na powierzchni implantu kationami dwuwartościowymi, a więc idea przewodnia niniejszego autoreferatu.** Jako modyfikator powierzchni można zastosować np. bioaktywną warstwę tytanianu, którą już wcześniej opisano w tym cyklu.

Aby lek mógł być stabilny na tego typu powierzchni bioaktywnej, musi kompleksować się z kationami dwuwartościowymi. Chinolony to grupa związków silnie oddziałujących z jonami dwuwartościowymi. Leki z tej grupy wykazują silne działanie przeciwbakteryjne i tworzą kompleksy z takimi pierwiastkami jak magnez, wapń i cynk [46]. Jednym z antybiotyków z tej grupy jest cyprofloksacyna (CIPRO). CIPRO została wprowadzona do praktyki klinicznej w leczeniu różnych infekcji bakteryjnych, w tym

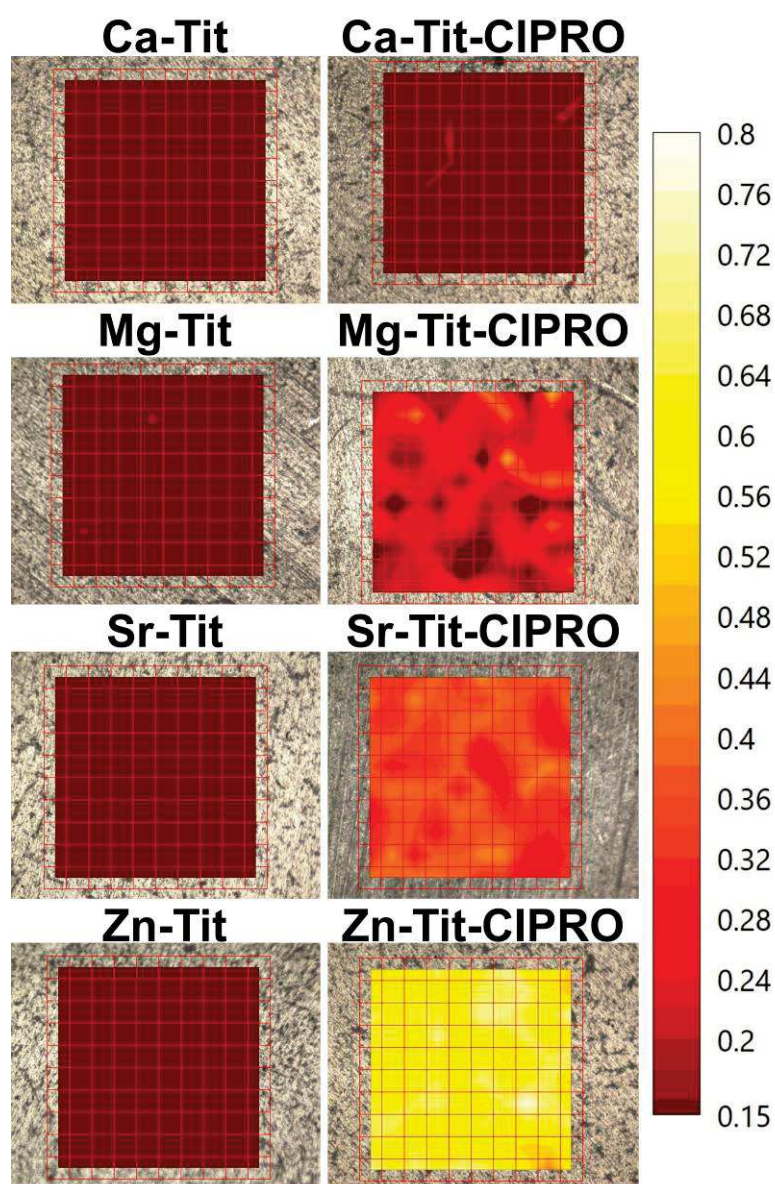
niektórych infekcji skóry, kości i tkanek miękkich [47]. W dużych dawkach CIPRO powoduje poważne skutki uboczne, w tym problemy ze ścięgnami, uszkodzenie nerwów i zmiany nastroju [H17]. **Ze względu na te wady zasadne wydaje się dążenie do uwalniania tego antybiotyku bezpośrednio z powierzchni implantów.**

W publikacji H17 zaproponowano nowy system zapobiegania infekcjom pooperacyjnym poprzez modyfikację tytanu bioaktywną warstwą tytanianu zawierającą kationy dwuwartościowe oraz antybiotyk – cyprofloksacynę. W pracy określono wpływ kationu (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} i Zn^{2+}) na skuteczność sorpcji CIPRO. Warstwy tego typu nie były wcześniej opisywane w literaturze i dlatego należy je uznać za zupełnie nowe. Dodatkowo uwalnianie antybiotyków z powierzchni implantów nie jest popularną metodą leczenia infekcji pooperacyjnych, a może mieć ogromny wpływ na poprawę stanu pacjenta w przyszłości. Skuteczność sorpcji CIPRO określono za pomocą analizy UV-Vis. Ważnym aspektem podczas przygotowywania implantów o powierzchni zmodyfikowanej antybiotykiem jest jego równomierne rozmieszczenie. Rozmieszczenie antybiotyku określono za pomocą mikroskopii FT-IR. Schemat badań przedstawiono na **Rysunku 17**.



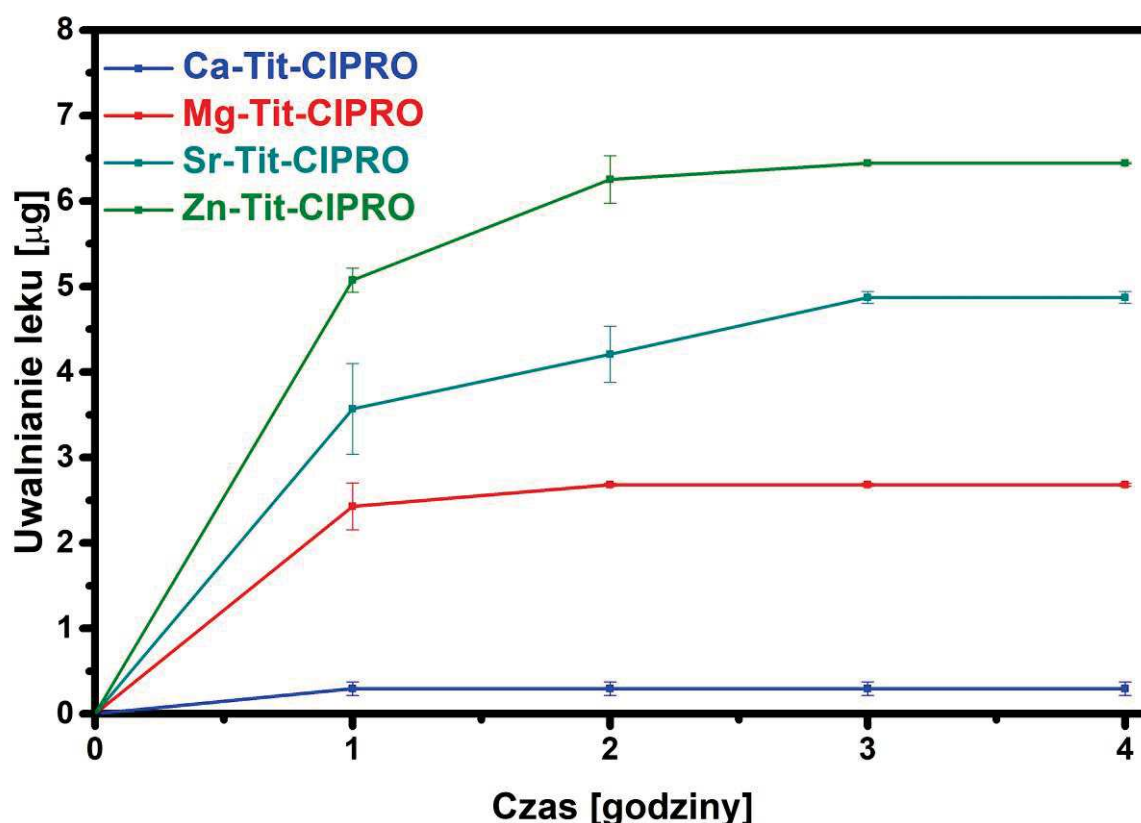
Rysunek 17. Schemat badań opisanych w publikacji H17.

Pierwszą uzyskaną informacją był wpływ rodzaju jonu na skuteczność sorpcji leku. Najskuteczniejszym jonem okazał się cynk, a najmniej skutecznym wapń. Bardzo ważne informacje uzyskano na podstawie wyników mapowania FT-IR. Wskazują one na równomierne rozmieszczenie warstwy leku na badanych materiałach (**Rysunek 18**). Mapowanie zostało przeprowadzone dla pasma, które występuje tylko po sorpcji leku. Jak widać przed sorpcją wszystkie materiały mają jednolitą ciemną powierzchnię świadczącą o tym, że pasma te nie występują. Po sorpcji tylko dla tytanianu wapniowego nie ma istotnych zmian. Dla pozostałych materiałów widać warstwę CIPRO rozmieszczoną na całej powierzchni stopu. Trend w ilości zatrzymanego leku jest zgodny z wynikami uzyskanymi na podstawie wyników UV-Vis.



Rysunek 18. Rozmieszczenie cyprofloksacyny na powierzchni stopu tytanowego modyfikowanego tytanianem wapniowym, magnezowym, strontowym i cynkowym.

Bardzo ważnym etapem badań było określenie czy uzyskane materiały są zdolne do uwalniania leku. Wyniki uwalniania zaprezentowano na **Rysunku 19**. Jak widać na wykresie typ kationu znacząco wpływa na czas i ilość uwolnionego antybiotyku. Co ważne lek uwalnia się przez kilka godzin, co może chronić środowisko implantu przed zakażeniem zaraz po operacji. Należy zaznaczyć, że poza antybiotykiem z powierzchni implantu uwalniane są także jony, ze względu na co implant nie będzie miał właściwości tylko antybakteryjnych, ale także proosteointegracyjne.



Rysunek 19. Uwalnianie CIPRO z powierzchni implantów.

Za pomocą analizy FT-IR wykazano również, że materiały są w stanie adsorbować białka oraz wspomagać wzrost hydroksyapatytu, co wskazuje na ich biokompatybilność. Uzyskane wyniki są obiecujące i mają bardzo duży potencjał aplikacyjny ze względu na prostotę rozwiązania i możliwość zastosowania tej modyfikacji do dowolnego kształtu i wielkości implantu. **Tego typu rozwiązania nie były wcześniej opisywane w literaturze, co świadczy o nowatorskim charakterze zaproponowanej modyfikacji.**

4.10. Podsumowanie

W zaprezentowanym monotematycznym cyklu publikacji opisano szereg nowych rozwiązań w dostarczaniu leków na osteoporozę, leków przeciwnowotworowych i antybiotyków. **Główne założenie wszystkich prac, którym było zatrzymywanie leków tylko na skutek oddziaływań nośnik – kation – substancja czynna zostało potwierdzone.** Tego typu rozwiązanie nie było według wiedzy kandydata wcześniej wykorzystywane i opisywane w literaturze naukowej. Ze względu na to **jest to pomysł nowatorski i niewątpliwie będzie miał bardzo duży wkład w rozwój dyscypliny naukowej – nauki chemiczne.** Należy podkreślić, że to kandydat był odpowiedzialny **we wszystkich pracach za opracowanie koncepcji badań.** Główną zaletą rozwiązań opisanych w cyklu publikacji jest to, że określone leki koordynują się z jonami dwuwartościowymi przez co na skutek kontaktu z płynami ustrojowymi zawierającymi dużą ilość jonów jednowartościowych lub pH kwasowym (w otoczeniu komórek rakowych) lek zostaje uwolniony w kontrolowany sposób. **W pracach udowodniono, że możliwe jest wytworzenie materiałów, które posiadają zdolność do przedłużonego długotrwałego uwalniania leków.** Takie uwalnianie jest szczególnie ważne w dostarczaniu leków z powierzchni implantów. Kontrolowane uwalnianie leków z powierzchni implantów można uznać za niezagospodarowany obszar badawczy, a wyniki zaprezentowane w tym monotematycznym cyklu publikacji wskazują nowe kierunki rozwoju tego obszaru badawczego. Dodatkowo wyniki wskazują na to, że szybkość uwalniania można kontrolować poprzez zmianę rodzaju kationu w badanych materiałach co daje bardzo duże możliwości na zaaplikowanie tych wyników i dostosowanie implantów do danego pacjenta. **Przeprowadzone badania niewątpliwie są nowatorskie ponieważ wcześniej ten typ nośników leków nie był prezentowany w literaturze.** Uwalnianie leków pod wpływem pH było już wcześniej opisywane w literaturze lecz przewagą materiału opisanego w tym cyklu publikacji jest to, że lek (zoledronian) nie uwalnia się pod wpływem płynów ustrojowych. Jest to duża przewaga w odniesieniu do materiałów opisywanych w literaturze, ponieważ toksyczny lek nie będzie miał wpływu na zdrowe tkanki. Dostarczanie merkaptopuryny z zaproponowanych nośników także ma przewagę nad rozwiązaniami opisywanymi w literaturze. Nośnik opisany przez kandydata uwalnia lek kontrolowanie pod wpływem jonów jednowartościowych występujących w płynach ustrojowych. Nośniki opisywane w literaturze uwalniają lek np. pod wpływem glutationu, co może powodować brak działania terapeutycznego, w przypadku zbyt małej ilości glutationu. Ciekawym przykładem kontrolowanego uwalniania jest także opisane w autoreferacie uwalnianie EGCG. W przypadku kiedy nośnik umieszczony jest w płynach ustrojowych lek uwalnia się powoli, natomiast kiedy nośnik ma kontakt ze środowiskiem kwasowym lek uwalniany jest szybko. **Takie wyniki świadczą o dużym potencjale zaprojektowanego nośnika zarówno w leczeniu osteoporozy, jak i nowotworów.** W leczeniu osteoporozy implant pokryty nośnikiem

i lekiem będzie uwalniał lek powoli wspomagając odbudowę kości. W momencie kiedy w okolicy implantu wytworzy się dużo osteoklastów, które powodują obniżenie pH EGCG uwolni się szybko wpływając na niszczenie komórek kościogubnych. W leczeniu nowotworów po podaniu dożylnym EGCG nie będzie uwalniane w otoczeniu komórek zdrowych, natomiast w kontakcie z nowotworem o obniżonym pH EGCG zostanie uwolnione bardzo szybko. Ostatnim zaprezentowanym systemem dostarczania leków jest implant tytanowy pokryty antybiotykiem – cyprofloksacyną. Dostarczanie antybiotyku bezpośrednio z implantu może przynieść wiele korzyści po operacji wszczepienia implantu. Może ono przyczynić się do zmniejszenia ilości przyjmowanych toksycznych antybiotyków doustnie poprzez działanie miejscowe.

Wiedza zaprezentowana w cyklu może być wykorzystana także podczas opracowania nośników dla innych leków, a badania w tym zakresie są kontynuowane przez kandydata. Zaprezentowane wyniki wskazują, że zarówno typ kationu jak i typ leku wpływa na skuteczność sorpcji i uwalniania. Niewątpliwie ilość możliwych układów wymaga wielu lat badań i przygotowania na ich podstawie wielu publikacji, prac inżynierskich, magisterskich i doktorskich. **Ilość możliwych ścieżek kontynuacji zaprezentowanych badań pokazuje, że mają istotny wpływ w rozwój nauk chemicznych.**

4.11. Dodatkowe osiągnięcia badawcze

Podczas dotychczasowej kariery naukowej kandydat do stopnia doktora habilitowanego rozwijał także dodatkowe ścieżki badawcze.

Pierwszym z obszarów było otrzymywanie nowych hydrożeli na bazie chitozanu wzbogacanego jonami lantanu [48,49]. Tego typu hydrożele były wykorzystywane jako potencjalne implanty mające zdolność kontrolowanego spowolnionego uwalniania substancji aktywnych. W badaniach udowodniono, że hydrożele uwalniają lek w sposób kontrolowany. Dodatkowo udowodniono, że mają właściwości przeciwgrzybicze.

Drugim z obszarów była synteza nowych napełniaczy wykorzystywanych w kompozytach dentystycznych. Podczas badań wytwarzano dwa typy napełniaczy. Pierwszym typem były napełniacze o potencjale remineralizacyjnym [50–55], drugim napełniacze, które działały jako czynnik sieciujący żywice metakrylowe wykorzystywane w badanych kompozytach [56,57]. Badania te zostały opublikowane w kilku publikacjach naukowych.

Dodatkowo kandydat w swoich badaniach skupiał się na poszerzeniu wykorzystania mikroskopii FT-IR w określaniu homogeniczności materiałów wykorzystywanych w biomateriałach i elektrochemii [48,49,58,59]. Jak również wytwarzał nowe warstwy poliuretanowe na powierzchni stopu tytanowego, które chroniły potencjalny implant przed ścieraniem [60].

4.12. Literatura

- [1] Y.H. Bae, K. Park, Advanced drug delivery 2020 and beyond: Perspectives on the future, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 158 (2020) 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.018>.
- [2] G. Tiwari, R. Tiwari, B. Sriwastawa, L. Bhati, S. Pandey, P. Pandey, S.K. Bannerjee, Drug delivery systems: An updated review, *Int. J. Pharm. Investig.* 2 (2012) 2–11. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.96920>.
- [3] D. Liu, F. Yang, F. Xiong, N. Gu, The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential, *Theranostics*. 6 (2016) 1306–1323. <https://doi.org/10.7150/thno.14858>.
- [4] S. Grund, M. Bauer, D. Fischer, Polymers in Drug Delivery—State of the Art and Future Trends, *Adv. Eng. Mater.* 13 (2011) B61–B87. <https://doi.org/10.1002/adem.201080088>.
- [5] R. Ferrari, M. Sponchioni, M. Morbidelli, D. Moscatelli, Polymer nanoparticles for the intravenous delivery of anticancer drugs: the checkpoints on the road from the synthesis to clinical translation, *Nanoscale*. 10 (2018) 22701–22719. <https://doi.org/10.1039/C8NR05933K>.
- [6] H. Orimo, Y. Hayashi, M. Fukunaga, T. Sone, S. Fujiwara, M. Shiraki, K. Kushida, S. Miyamoto, S. Soen, J. Nishimura, Y. Oh-Hashi, T. Hosoi, I. Gorai, H. Tanaka, T. Igai, H. Kishimoto, Osteoporosis Diagnostic Criteria Review Committee: Japanese Society for Bone and Mineral Research, Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision, *J. Bone Miner. Metab.* 19 (2001) 331–337. <https://doi.org/10.1007/s007740170001>.
- [7] T.D. Rachner, S. Khosla, L.C. Hofbauer, Osteoporosis: now and the future, *Lancet Lond. Engl.* 377 (2011) 1276–1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62349-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62349-5).
- [8] R.G.G. Russell, Bisphosphonates: the first 40 years, *Bone*. 49 (2011) 2–19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>.
- [9] A.A. Khan, A. Morrison, D.A. Hanley, D. Felsenberg, L.K. McCauley, F. O’Ryan, I.R. Reid, S.L. Ruggiero, A. Taguchi, S. Tetradis, N.B. Watts, M.L. Brandi, E. Peters, T. Guise, R. Eastell, A.M. Cheung, S.N. Morin, B. Masri, C. Cooper, S.L. Morgan, B. Obermayer-Pietsch, B.L. Langdahl, R. Al Dabagh, K.S. Davison, D.L. Kendler, G.K. Sándor, R.G. Josse, M. Bhandari, M. El Rabbany, D.D. Pierroz, R. Sulimani, D.P. Saunders, J.P. Brown, J. Compston, International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus, *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 30 (2015) 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>.
- [10] E.V. Giger, B. Castagner, J.-C. Leroux, Biomedical applications of bisphosphonates, *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 167 (2013) 175–188. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.01.032>.

- [11] L. Bacakova, M. Vandrovцова, I. Kopova, I. Jirka, Applications of zeolites in biotechnology and medicine – a review, *Biomater. Sci.* 6 (2018) 974–989. <https://doi.org/10.1039/C8BM00028J>.
- [12] Y. Watanabe, T. Ikoma, Y. Suetsugu, H. Yamada, K. Tamura, Y. Komatsu, J. Tanaka, Y. Moriyoshi, Type-A zeolites with hydroxyapatite surface layers formed by an ion exchange reaction, *J. Eur. Ceram. Soc.* 26 (2006) 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2005.07.024>.
- [13] L.E. Kapinos, B. Song, H. Sigel, Metal ion-coordinating properties of imidazole and derivatives in aqueous solution: interrelation between complex stability and ligand basicity, *Inorganica Chim. Acta.* 280 (1998) 50–56. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(98\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(98)00052-8).
- [14] L.E. Kapinos, H. Sigel, Acid–base and metal ion binding properties of pyridine-type ligands in aqueous solution.: Effect of ortho substituents and interrelation between complex stability and ligand basicity, *Inorganica Chim. Acta.* 337 (2002) 131–142. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(02\)00993-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(02)00993-3).
- [15] S. Hsu, M.-C. Wang, J.-J. Lin, Biocompatibility and antimicrobial evaluation of montmorillonite/chitosan nanocomposites, *Appl. Clay Sci.* 56 (2012) 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2011.09.016>.
- [16] C. Viseras, P. Cerezo, R. Sanchez, I. Salcedo, C. Aguzzi, Current challenges in clay minerals for drug delivery, *Appl. Clay Sci.* 48 (2010) 291–295. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.01.007>.
- [17] Q. Wang, C. Ding, Y. Zhou, J. Luo, J. Li, Universal and biocompatible hydroxyapatite coating induced by phytic acid-metal complex multilayer, *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 169 (2018) 478–485. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.05.057>.
- [18] P. Sanchis, Á.-A. López-González, A. Costa-Bauzá, C. Busquets-Cortés, P. Riutord, P. Calvo, F. Grases, Understanding the Protective Effect of Phytate in Bone Decalcification Related-Diseases, *Nutrients.* 13 (2021) 2859. <https://doi.org/10.3390/nu13082859>.
- [19] D. Gregurec, N. Politakos, L. Yate, S.E. Moya, Strontium confinement in polyacrylic acid brushes: a soft nanoarchitectonics approach for the design of titania coatings with enhanced osseointegration, *Mol. Syst. Des. Eng.* 4 (2019) 421–430. <https://doi.org/10.1039/C8ME00089A>.
- [20] M. Vassaki, C. Kotoula, P. Turhanen, D. Choquesillo-Lazarte, K.D. Demadis, Calcium and Strontium Coordination Polymers as Controlled Delivery Systems of the Anti-Osteoporosis Drug Risedronate and the Augmenting Effect of Solubilizers, *Appl. Sci.* 11 (2021) 11383. <https://doi.org/10.3390/app112311383>.
- [21] J. Abtahi, F. Agholme, O. Sandberg, P. Aspenberg, Effect of Local vs. Systemic Bisphosphonate Delivery on Dental Implant Fixation in a Model of Osteonecrosis of the Jaw, *J. Dent. Res.* 92 (2013) 279–283. <https://doi.org/10.1177/0022034512472335>.

- [22] A. Jaafar, C. Hecker, P. Árki, Y. Joseph, Sol-Gel Derived Hydroxyapatite Coatings for Titanium Implants: A Review, *Bioengineering*. 7 (2020) 127. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7040127>.
- [23] A. Kurup, P. Dhattrak, N. Khasnis, Surface modification techniques of titanium and titanium alloys for biomedical dental applications: A review, *Mater. Today Proc.* 39 (2021) 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.06.163>.
- [24] J.A.-D. Olmo, L. Ruiz-Rubio, L. Pérez-Alvarez, V. Sáez-Martínez, J.L. Vilas-Vilela, Antibacterial Coatings for Improving the Performance of Biomaterials, *Coatings*. 10 (2020) 139. <https://doi.org/10.3390/coatings10020139>.
- [25] Q. Wang, P. Zhou, S. Liu, S. Attarilar, R.L.-W. Ma, Y. Zhong, L. Wang, Multi-Scale Surface Treatments of Titanium Implants for Rapid Osseointegration: A Review, *Nanomaterials*. 10 (2020) 1244. <https://doi.org/10.3390/nano10061244>.
- [26] Y. Yan, J. Sun, Y. Han, D. Li, K. Cui, Microstructure and bioactivity of Ca, P and Sr doped TiO₂ coating formed on porous titanium by micro-arc oxidation, *Surf. Coat. Technol.* 205 (2010) 1702–1713. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2010.09.040>.
- [27] M. Jakubowski, A. Voelkel, M. Sandomierski, Crystalline Zeolite Layers on the Surface of Titanium Alloys in Biomedical Applications: Current Knowledge and Possible Directions of Development, *Crystals*. 12 (2022) 1520. <https://doi.org/10.3390/cryst12111520>.
- [28] L. Chu, G. Jiang, X.-L. Hu, T.D. James, X.-P. He, Y. Li, T. Tang, Osteogenesis, vascularization and osseointegration of a bioactive multiphase macroporous scaffold in the treatment of large bone defects, *J. Mater. Chem. B*. 6 (2018) 4197–4204. <https://doi.org/10.1039/C8TB00766G>.
- [29] C. Ergun, H. Liu, J.W. Halloran, T.J. Webster, Increased osteoblast adhesion on nanograined hydroxyapatite and tricalcium phosphate containing calcium titanate, *J. Biomed. Mater. Res. A*. 80 (2007) 990–997. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30923>.
- [30] M. Jakubowski, A. Domke, A. Voelkel, M. Sandomierski, Biomedical Applications of Titanium Alloys Modified with MOFs—Current Knowledge and Further Development Directions, *Crystals*. 13 (2023) 257. <https://doi.org/10.3390/cryst13020257>.
- [31] M. Zacchigna, F. Cateni, G. Di Luca, S. Drioli, A simple method for the preparation of PEG-6-mercaptopurine for oral administration, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 6607–6609. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.064>.
- [32] M. Gong, J. Yang, Y. Li, J. Gu, Glutathione-responsive nanoscale MOFs for effective intracellular delivery of the anticancer drug 6-mercaptopurine, *Chem. Commun.* 56 (2020) 6448–6451. <https://doi.org/10.1039/D0CC02872J>.
- [33] D. Dorniani, M.Z. bin Hussein, A.U. Kura, S. Fakurazi, A.H. Shaari, Z. Ahmad, Preparation and characterization of 6-mercaptopurine-coated magnetite

- nanoparticles as a drug delivery system, *Drug Des. Devel. Ther.* 7 (2013) 1015–1026. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S43035>.
- [34] H. Feng, M. Li, Z. Xing, X. Ouyang, J. Ling, Efficient delivery of fucoxanthin using metal–polyphenol network-coated magnetic mesoporous silica, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 77 (2022) 103842. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103842>.
- [35] P. Zhang, Q. Xu, J. Du, Y. Wang, Polydopamine-based nanoparticles with excellent biocompatibility for photothermally enhanced gene delivery, *RSC Adv.* 8 (2018) 34596–34602. <https://doi.org/10.1039/C8RA06916F>.
- [36] L. Wang, X. Shang, Y. Hao, G. Wan, L. Dong, D. Huang, X. Yang, J. Sun, Q. Wang, G. Zha, X. Yang, Bi-functional titanium-polydopamine-zinc coatings for infection inhibition and enhanced osseointegration, *RSC Adv.* 9 (2019) 2892–2905. <https://doi.org/10.1039/C8RA09112A>.
- [37] K. Li, C. Teng, Q. Min, Advanced Nanovehicles-Enabled Delivery Systems of Epigallocatechin Gallate for Cancer Therapy, *Front. Chem.* 8 (2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2020.573297> (accessed February 27, 2023).
- [38] R. Radhakrishnan, H. Kulhari, D. Pooja, S. Gudem, S. Bhargava, R. Shukla, R. Sistla, Encapsulation of biophenolic phytochemical EGCG within lipid nanoparticles enhances its stability and cytotoxicity against cancer, *Chem. Phys. Lipids.* 198 (2016) 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2016.05.006>.
- [39] V. Aggarwal, H.S. Tuli, M. Tania, S. Srivastava, E.E. Ritzer, A. Pandey, D. Aggarwal, T.S. Barwal, A. Jain, G. Kaur, K. Sak, M. Varol, A. Bishayee, Molecular mechanisms of action of epigallocatechin gallate in cancer: Recent trends and advancement, *Semin. Cancer Biol.* 80 (2022) 256–275. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.011>.
- [40] A. Payne, S. Nahashon, E. Taka, G.M. Adinew, K.F.A. Soliman, Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age, *Biomolecules.* 12 (2022) 371. <https://doi.org/10.3390/biom12030371>.
- [41] Y. Peng, B. Yu, F. Liu, Epigallocatechin-3-gallate Promotes Osteoblastic Activity in Human Osteoblast-like Cells, *Trop. J. Pharm. Res.* 15 (2016) 313–317. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i2.13>.
- [42] K. Nakagawa, T. Miyazawa, Chemiluminescence-high-performance liquid chromatographic determination of tea catechin, (-)-epigallocatechin 3-gallate, at picomole levels in rat and human plasma, *Anal. Biochem.* 248 (1997) 41–49. <https://doi.org/10.1006/abio.1997.2098>.
- [43] C.F. Rodrigues, K. Ascensão, F. a. M. Silva, B. Sarmiento, M.B.P.P. Oliveira, J.C. Andrade, Drug-delivery systems of green tea catechins for improved stability and bioavailability, *Curr. Med. Chem.* 20 (2013) 4744–4757. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990158>.

- [44] J.G.S. Souza, M.M. Bertolini, R.C. Costa, B.E. Nagay, A. Dongari-Bagtzoglou, V.A.R. Barão, Targeting implant-associated infections: titanium surface loaded with antimicrobial, *iScience*. 24 (2021) 102008. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.102008>.
- [45] S. Asadi, B. Mortezaigholi, A. Hadizadeh, V. Borisov, M.J. Ansari, H. Shaker Majdi, A. Nishonova, H. Adelnia, B. Farasati Far, C. Chaiyasut, Ciprofloxacin-Loaded Titanium Nanotubes Coated with Chitosan: A Promising Formulation with Sustained Release and Enhanced Antibacterial Properties, *Pharmaceutics*. 14 (2022) 1359. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071359>.
- [46] V. Uivarosi, Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update, *Mol. Basel Switz.* 18 (2013) 11153–11197. <https://doi.org/10.3390/molecules180911153>.
- [47] G.-F. Zhang, X. Liu, S. Zhang, B. Pan, M.-L. Liu, Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities, *Eur. J. Med. Chem.* 146 (2018) 599–612. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.078>.
- [48] M. Jakubowski, A. Domke, M. Ratajczak, J. Szczuka, T. Buchwald, Ł. Ławniczak, J. Homa, A. Voelkel, M. Sandomierski, Chitosan hydrogel modified with lanthanum as a drug delivery system for epigallocatechin gallate: Investigation of hydrogel – drug interaction by FT-IR and Raman spectroscopy, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 297 (2023) 122748. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122748>.
- [49] M. Jakubowski, A. Domke, M. Ratajczak, J. Szczuka, T. Buchwald, A. Voelkel, M. Sandomierski, Chitosan modified with lanthanum ions as implantable hydrogel for local delivery of bisphosphonates, *Int. J. Biol. Macromol.* 230 (2023) 123429. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123429>.
- [50] M. Sandomierski, Z. Buchwald, A. Voelkel, Calcium montmorillonite and montmorillonite with hydroxyapatite layer as fillers in dental composites with remineralizing potential, *Appl. Clay Sci.* 198 (2020) 105822. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2020.105822>.
- [51] Z. Buchwald, M. Sandomierski, A. Voelkel, Calcium-Rich 13X Zeolite as a Filler with Remineralizing Potential for Dental Composites, *ACS Biomater. Sci. Eng.* 6 (2020) 3843–3854. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00450>.
- [52] K. Adamska, M. Sandomierski, Z. Buchwald, A. Voelkel, Inverse gas chromatography in the examination of surface properties of experimental dental composites, *Polym. Test.* 90 (2020) 106697. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2020.106697>.
- [53] M. Sandomierski, Z. Buchwald, W. Koczorowski, A. Voelkel, Calcium forms of zeolites A and X as fillers in dental restorative materials with remineralizing potential, *Microporous Mesoporous Mater.* 294 (2020) 109899. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2019.109899>.

- [54] Z. Okulus, M. Sandomierski, M. Zielińska, T. Buchwald, A. Voelkel, Zeolite fillers for resin-based composites with remineralizing potential, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 210 (2019) 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.11.020>.
- [55] Z. Buchwald, M. Sandomierski, W. Smulek, M. Ratajczak, A. Patalas, E. Kaczorek, A. Voelkel, Physical–chemical and biological properties of novel resin-based composites for dental applications, *Polym. Bull.* 80 (2023) 11249–11272. <https://doi.org/10.1007/s00289-022-04606-3>.
- [56] M. Sandomierski, Z. Okulus, A. Voelkel, Active diazonium-modified zeolite fillers for methacrylate-based composites, *Compos. Interfaces.* 26 (2019) 643–657. <https://doi.org/10.1080/09276440.2018.1526564>.
- [57] M. Sandomierski, Z. Buchwald, T. Buchwald, A. Voelkel, Silica-filled methacrylic composites with extremely high compressive strength, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 116 (2021) 104319. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104319>.
- [58] J. Szczuka, M. Sandomierski, A. Voelkel, K. Grochalski, T. Buchwald, Surface Modification of Ti6Al4V ELI Titanium Alloy by Poly(ethylene-alt-maleic anhydride) and Risedronate Sodium, *Materials.* 16 (2023) 5404. <https://doi.org/10.3390/ma16155404>.
- [59] M. Wysokowski, K. Nowacki, F. Jaworski, M. Niemczak, P. Bartczak, M. Sandomierski, A. Piasecki, M. Galiński, T. Jesionowski, Ionic liquid-assisted synthesis of chitin–ethylene glycol hydrogels as electrolyte membranes for sustainable electrochemical capacitors, *Sci. Rep.* 12 (2022) 8861. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12931-w>.
- [60] M. Sandomierski, T. Buchwald, A. Patalas, A. Voelkel, Improving the abrasion resistance of Ti6Al4V alloy by modifying its surface with a diazonium salt and attaching of polyurethane, *Sci. Rep.* 10 (2020) 19289. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76360-3>.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

- Pomiędzy 17.05.2022 - 16.08.2022 r. kandydat odbył trzymiesięczny staż naukowy w ramach stypendium doktorskiego ETIUDA finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki na University of New Brunswick, który mieści się w Fredericton w Kanadzie. Podczas stażu kandydat pracował w zespole Profesora Anny Ignaszak. Badania prowadzone podczas stażu były związane z opracowaniem nowych biosensorów. Na podstawie uzyskanych wyników została przygotowana publikacja naukowa „Electrochemical Detection of *Borrelia burgdorferi* Using a Biomimetic Flow Cell System” opublikowana w ACS

Measurement Science Au. W publikacji przy nazwisku kandydata jest podwójna afiliacja - Uniwersytetu Nowego Brunzswiku i Politechniki Poznańskiej. Współpraca z Profesor Anną Ignaszak jest kontynuowana i zaplanowano wspólne badania, które zostaną zrealizowane w przyszłości.

- Pomiędzy 17.01.2023 – 23.01.2023 r. kandydat odbył wyjazd w ramach programu Erasmus na Technical University of Ostrava. Nawiązano współpracę, która dotyczy druku 3D i modyfikacji uzyskanych materiałów przy użyciu nośników leków.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Działalność dydaktyczna – prowadzone zajęcia

Kandydat dotychczas prowadził zajęcia laboratoryjne i ćwiczeniowe z takich przedmiotów jak:

- Chemia Organiczna - laboratoria (Technologia Chemiczna, pierwszy stopień, drugi rok),
- Chemia Organiczna - laboratoria (Inżynieria Chemiczna i Procesowa, pierwszy stopień, drugi rok),
- Chemia Organiczna - laboratoria (Inżynieria Farmaceutyczna, pierwszy stopień, drugi rok),
- Chemia Organiczna - laboratoria (Technologie Ochrony Środowiska, pierwszy stopień, drugi rok),
- Chemia Organiczna - ćwiczenia (Technologia Chemiczna, pierwszy stopień, drugi rok),
- Wprowadzenie do chemii organicznej (Bioinformatyka, pierwszy stopień, pierwszy rok),
- Metody kontroli procesów technologicznych - laboratoria (Technologia Chemiczna, pierwszy stopień, czwarty rok),
- Metody kontroli procesów technologicznych - laboratoria (Inżynieria Chemiczna i Procesowa, pierwszy stopień, czwarty rok),
- Metody kontroli procesów technologicznych - laboratoria (Inżynieria Farmaceutyczna, pierwszy stopień, czwarty rok).

Działalność dydaktyczna – promotorstwo prac dyplomowych

Kandydat dotychczas był promotorem 7 prac dyplomowych (5 inżynierskich i 4 magisterskich). Prace były prowadzone przez studentów z takich kierunków jak Inżynieria Farmaceutyczna i Technologia Chemiczna.

Działalność dydaktyczna – praktyki studenckie

Kandydat dotychczas był opiekunem praktyk studenckich dwukrotnie. Praktyki studenckie były prowadzone dla studenta kierunku Technologia Chemiczna na studiach inżynierskich, oraz dla studenta kierunku Chemical Technology na studiach magisterskich.

Działalność dydaktyczna – opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego

Aktualnie kandydat jest promotorem pomocniczym Pani mgr inż. Joanny Szczuki z Instytutu Badań Materiałowych i Inżynierii Kwantowej na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Fizyki Technicznej Politechniki Poznańskiej. Temat pracy to „Modyfikacje fizyczno-chemiczne powierzchni stopu tytanu Ti6Al4V ELI w celu poprawy procesu osteointegracji”. Tematyka doktoratu jest pokrewna z badaniami kandydata, ale wykorzystuje się w niej inne typy modyfikacji i prace z tej tematyki nie są zaprezentowane w przedstawionym monotematycznym cyklu publikacji.

Działalność dydaktyczna – opieka naukowa nad uzdolnionymi studentami

Do działalności dydaktycznej kandydata zalicza się także opieka nad uzdolnionymi studentami. Kandydat był promotorem mgr inż. Marcela Jakubowskiego, który realizował pod opieką kandydata pracę inżynierską i magisterską. Mgr inż. Marcel Jakubowski uzyskał wyróżnienie w ogólnopolskim konkursie „ZŁOTY MEDAL CHEMII 2022” za najlepszą pracę licencjacką/inżynierską wykonaną w roku akademickim 2021/2022. Praca inżynierska została także wyróżniona w konkursie Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego na poziomie Oddziału Poznań. Dodatkowo student jest finalistą XIV Edycji konkursu Studencki Nobel organizowanego przez Niezależne Zrzeszenie Studentów i finalistą w programie grantowym „Talenty Jutra” organizowanym przez Fundację empiria i wiedza, w którym kandydat był opiekunem naukowym. Student uzyskał także dwa prestiżowe stypendia: „Stypendium Naukowe Marszałka Województwa Wielkopolskiego III stopnia w kategorii: Student” i „Stypendium Ministra Edukacji i Nauki za znaczące osiągnięcia na roku akademickim 2022/2023.”

Ponadto, kandydat angażuje w swoje badania studentów. Do tej pory opublikowano 15 publikacji naukowych, w których współautorami byli studenci, których promotorem był kandydat. Przykładowe publikacje:

- M. Sandomierski, **M. Jakubowski**, M. Ratajczak, A. Voelkel, Titanium modification using bioactive titanate layer with divalent ions and coordinated

- ciprofloxacin - assessment of drug distribution using FT-IR imaging, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (2023).
- M. Sandomierski, **M. Chojnacka**, M. Ratajczak, A. Voelkel, Zeolites with Divalent Ions as Carriers in the Delivery of Epigallocatechin Gallate, *ACS Biomaterials Science & Engineering* (2023).
 - M. Sandomierski, **M. Chojnacka**, **M. Długosz**, M. Pokora, J. Zwolińska, Ł. Majchrzycki, A. Voelkel, Mesoporous silica modified with polydopamine and zinc ions as a potential carrier in the controlled release of mercaptopurine, *Materials* 16(12) (2023) 4358.
 - **M. Jakubowski**, M. Kucińska, M. Ratajczak, M. Pokora, M. Murias, A. Voelkel, M. Sandomierski, Zinc forms of faujasite zeolites as a drug delivery system for 6-mercaptopurine, *Microporous and Mesoporous Materials* 343 (2022) 112194-1-112194-11.
 - M. Sandomierski, **W. Stachowicz**, A. Patalas, K. Grochalski, W. Graboń, A. Voelkel, Characterization of Magnesium and Zinc Forms of Sodalite Coatings on Ti6Al4V ELI for Potential Application in the Release of Drugs for Osteoporosis, *Materials* 16(4) (2023) 1710-1-1710-17.

Działalność organizacyjna oraz popularyzująca naukę

Podczas doktoratu i zatrudnienia na Politechnice Poznańskiej kandydat brał udział w przygotowaniu Nocy Naukowców organizowanej na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej. Dodatkowo brał udział w promocji Politechniki Poznańskiej na Targach Edukacyjnych. Kandydat organizował także warsztaty podczas dni otwartych organizowanych na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej w ramach ogólnouczelnianych akcji „Drzwi otwarte” oraz „Dziewczyny na Politechnikę”. Podczas „Drzwi otwartych” w 2023 roku kandydat zaprezentował wykład, „Dostarczanie leków - jak wygląda dziś, a jak może wyglądać w przyszłości?”. Dodatkowo kandydat popularyzuje naukę poprzez prezentację wykładów dla kół naukowych.

7. Pozostałe informacje dotyczące kariery zawodowej.

Podczas kariery zawodowej kandydat uzyskał następujące nagrody i wyróżnienia:

- Stypendium START finansowane przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej (2022), stypendium START uzyskano za opis badań, które są częściowo przedstawione w tym autoreferacie;
- Stypendium dla młodych badaczy z poznańskiego środowiska naukowego (2020);

- Stypendium ETIUDA finansowane w ramach konkursu Narodowego Centrum Nauki (2019);
- II wyróżnienie posteru na Ogólnopolskim Sympozjum, Nauka i Przemysł-Metody Spektroskopowe w Praktyce, Nowe Wyzwania i Możliwości, Lublin, 2017;
- Nagroda za najlepszy abstrakt – NanoOstrava 2019;
- II nagroda za poster na Ogólnopolskim Sympozjum, Nauka i Przemysł-Metody Spektroskopowe w Praktyce, Nowe Wyzwania i Możliwości, Lublin, 2019.

Dotychczasowy dorobek publikacyjny kandydata został przedstawiony w Tabeli poniżej:

Dorobek publikacyjny			
	Przed uzyskaniem stopnia doktora	Po uzyskaniu stopnia doktora	Sumarycznie
Liczba publikacji	18	29	47
IF^{a)}	56,802	130,039	186,841
IF^{b)}	63,600	126,300	189,900
Punkty MNiSW^{c)}	1550	3060	4610
Indeks Hirscha^{d)}		10	
Liczba cytowań wszystkich artykułów^{d)}		293	
Liczba cytowań (bez autocytowań)^{d)}		182	

a) Impact Factor z roku opublikowania pracy; b) 5-letni Impact Factor (2022);
 c) Punkty MNiSW (2022/2023); d) Według bazy Web of Science (dane z dnia 18.09.2023 r)

.....
 (podpis wnioskodawcy)