Autoreferat

Paula Ossowicz-Rupniewska

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie

Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej

Katedra Technologii Chemicznej Organicznej i Materiałów Polimerowych

Szczecin, 2023

Spis treści

1. Imię i nazwisko. 3

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej. 3

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych. 4

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

A. Tytuł osiągnięcia naukowego 5

B. Lista publikacji i patentów 5

C. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania 10

Wprowadzenie 10

Cel badań 15

Omówienie najważniejszych osiągnięć zawartych w cyklu publikacji 16

Podsumowanie – najważniejsze osiągnięcia i elementy nowości naukowej 39

D. Inne pozycje związane z tematem rozprawy habilitacyjnej nieujęte w cyklu omówionych prac 41

Publikacje 41

E. Plany badawcze 43

F. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (po uzyskaniu stopnia doktora) 47

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej. 57

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę. 65

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej. 69

1. Imię i nazwisko

Paula Ossowicz-Rupniewska

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

Wykształcenie i stopnie naukowe:

- **doktor nauk technicznych** – 08.12.2015 r.

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej

Dyscyplina: Technologia Chemiczna

Tytuł pracy: *„Synteza nowych cieczy jonowych na bazie produktów pochodzenia naturalnego”*

Promotor: dr hab. inż. Zbigniew Rozwadowski, prof. ZUT

Promotor pomocniczy: dr hab. inż. Ewa Janus, prof. ZUT

Recenzenci pracy: prof. dr hab. Bogusława Łęska (Uniwersytet Adama Mickiewicza)

prof. dr hab. inż. Juliusz Pernak (Politechnika Poznańska)

Praca doktorska została wyróżniona decyzją Rady Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie.

- **magister inżynier** – 26.09.2011 r.

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej

Kierunek: Technologia Chemiczna

Specjalność: Technologia leków i pestycydów

Tytuł pracy: *„Synteza cieczy jonowych – organicznych soli L-waliny i zasad Schiffa”*

Promotor: dr hab. inż. Ewa Janus, prof. ZUT

- **studia podyplomowe** – 19.06.2011 r.

Wyższa Szkoła Zarządzania, Wydział Zarządzania, Studia podyplomowe w zakresie zarządzania przedsiębiorstwem

- **inżynier** – 28.01.2010 r.

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej

Kierunek: Technologia Chemiczna

Specjalność: Technologia organiczna

Tytuł pracy: *„Zastosowanie kwasów Lewisa – związków magnezu i wapnia w środowisku cieczy jonowych”*

Promotor: dr hab. inż. Ewa Janus, prof. ZUT

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- **adiunkt** - 01.05.2016 – obecnie

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej

Pracownik naukowo-dydaktyczny

- **asystent ze stopniem doktora** – 08.12.2015 – 30.04.2016

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej

Pracownik naukowo-dydaktyczny

- **asystent** – 23.02.2015 – 07.12.2015

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej

Pracownik naukowo-dydaktyczny

Funkcje pełnione w trakcie zatrudnienia:

- Pełnomocnik dziekana ds. jakości kształcenia (09.2020 – obecnie),
- Członek uczelnianej komisji ds. jakości kształcenia (09.2020 – obecnie),
- Członek wydziałowej komisji ds. jakości kształcenia (10.2016 – obecnie),
- Opiekun Studenckiego Koła Naukowego "Zielona Chemia" (11.2017 – 09.2021).

Inne:

- Członek zespołu naukowo-eksperckiego do spraw Odry Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie.

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.)

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 19 powiązanych tematycznie publikacji na temat modyfikacji związków aktywnych i formulacji farmaceutycznych w celu zwiększenia transportu leków przez skórę. Cykl składa się z 13 prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach z bazy JCR oraz 6 udzielonych patentów opublikowanych w latach 2020 – 2022. Artykuły osiągnięcia naukowego przedstawione w punkcie B zostały uszeregowane chronologicznie, zgodnie z datą publikacji, natomiast opisane tematycznie.

Sumaryczna wartość wskaźnika cytowania IF czasopism, w których opublikowane zostały prace (z roku publikacji lub najbardziej aktualny) wynosi 64,922 (ΣIF_5=66,855) natomiast liczba punktów ministerialnych – 2000 pkt. (1550 pkt publikacje + 450 pkt patenty), zgodnie z Komunikatem Ministra Edukacji i Nauki z dnia 9 lutego 2021 r w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych.

A. Tytuł osiągnięcia naukowego

Moim osiągnięciem naukowym, uzyskanym po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiącym znaczny wkład w rozwój dyscypliny naukowej inżynieria chemiczna i określonym w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) jest cykl powiązanych tematycznie publikacji pt.:

„Opracowanie modyfikacji związków aktywnych i formulacji farmaceutycznych w celu zwiększenia transportu leków przez skórę”

B. Lista publikacji i patentów

Publikacje:

[B-1] P. Ossowicz, P. Kardaleva, M. Guncheva, J. Klebeko, E. Świątek, E. Janus, D. Yancheva, I. Angelov, Ketoprofen-Based Ionic Liquids: Synthesis and Interactions with Bovine Serum Albumin, *Molecules*, **2020**, 25, 1, 90.
DOI: 10.3390/molecules25010090

IF_{2020}: 4,412 **IF_5: 5,110** **punkty MEiN = 140 pkt**

[B-2] E. Janus, P. Ossowicz, J. Klebeko, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, Enhancement of ibuprofen solubility and skin permeation by conjugation with L-valine alkyl esters, *RSC Advances*, **2020**, 10, 7570.
DOI: 10.1039/D0RA00100G
IF_{2020}: 3,361 **IF_5: 3,748** **punkty MEiN = 100 pkt**

[B-3] P. Ossowicz, E. Janus, J. Klebeko, E. Świątek, P. Kardaleva, S. Taneva, E. Krachmarova, M. Rangelov, N. Todorova, M. Guncheva, Modulation of the binding affinity of naproxen to bovine serum albumin by conversion of the drug into amino acid ester salts, *Journal of Molecular Liquids*, **2020**, 319, 114283.
DOI: 10.1016/j.molliq.2020.114283
IF_{2020}: 6,165 **IF_5: 6,132** **punkty MEiN = 100 pkt**

[B-4] P. Kardaleva, M. Guncheva, S. Todinova, I. Angelov, P. Ossowicz, E. Janus, Effect of ketoprofen-based ionic liquids on secondary structure and thermal stability of human serum albumin, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **2020**, 142, 1911.
DOI: 10.1007/s10973-020-10111-4
IF_{2020}: 4,626 **IF_5: 3,641** **punkty MEiN = 70 pkt**

[B-5] P. Ossowicz*, J. Klebeko, E. Janus, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, The effect of alcohols as vehicles on the percutaneous absorption and skin retention of ibuprofen modified with L-valine alkyl esters, *RSC Advances*, **2020**, 10, 41727.
DOI: 10.1039/d0ra06567f
IF_{2020}: 3,361 **IF_5: 3,748** **punkty MEiN = 100 pkt**
* autor korespondencyjny

[B-6] P. Ossowicz-Rupniewska*, R. Rakoczy, A. Nowak, M. Konopacki, J. Klebeko, E. Świątek, E. Janus, W. Duchnik, K. Wenelska, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, Transdermal delivery systems for ibuprofen and ibuprofen modified with amino acids alkyl esters from bacterial cellulose membranes, *International Journal of Molecular Sciences*, **2021**, 22(12), 6252.
DOI: 10.3390/ijms22126252

IF_{2021}: 6,208 **IF_5: 6,628** **punkty MEiN = 140 pkt**

* autor korespondencyjny

[B-7] P. Ossowicz-Rupniewska*, P. Bednarczyk, M. Nowak, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, Z. Czech, Sustainable UV-crosslinkable acrylic pressure-sensitive adhesives for medical application, *International Journal of Molecular Sciences*, **2021**, 22(21), 11840.
DOI: 10.3390/ijms222111840

IF_{2021}: 6,208 **IF_5: 6,628** **punkty MEiN = 140 pkt**

* autor korespondencyjny

[B-8] J. Klebeko, P. Ossowicz-Rupniewska*, A. Nowak, E. Janus, W. Duchnik, U. Adamiak-Giera, Ł. Kucharski, P. Prowans, J. Petriczko, N. Czapla, P. Bargiel, M. Markowska, A. Klimowicz, Assessment of the effect of structural modification of ibuprofen on the penetration of ibuprofen from Pentravan® (semisolid) formulation using Strat-M® membrane and human skin, *Materials*, **2021**, 14(22), 6808.
DOI: 10.3390/ma14226808

IF_{2021}: 3,748 **IF_5: 4,042** **punkty MEiN = 140 pkt**

* autor korespondencyjny

[B-9] P. Ossowicz-Rupniewska*, A. Nowak, J. Klebeko, E. Janus, W. Duchnik, U. Adamiak-Giera, Ł. Kucharski, P. Prowans, J. Petriczko, N. Czapla, P. Bargiel, M. Markowska, A. Klimowicz, Permeability of ibuprofen in the form of free acid and salts of L-valine alkyl esters from a hydrogel formulation through Strat-M™ membrane and human skin, *Materials*, **2021**, 14(21), 6678.
DOI: 10.3390/ma14216678

IF_{2021}: 3,748 **IF_5: 4,042** **punkty MEiN = 140 pkt**

* autor korespondencyjny

[B-10] P. Ossowicz-Rupniewska*, J. Klebeko, E. Świątek, K. Bilska, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, Ł. Struk, K. Wenelska, A. Klimowicz, E. Janus, Influence of the type of amino acid on the permeability and properties of ibuprofenates of isopropyl amino acid esters, *International Journal of Molecular Sciences*, **2022**, 23(8), 4158.
DOI: 10.3390/ijms23084158

IF_{2022}: 6,208 **IF_5: 6,628** **punkty MEiN = 140 pkt**

* autor korespondencyjny

[B-11] P. Ossowicz-Rupniewska, J. Klebeko, E. Świątek, J. Szachnowska, E. Janus, M. Rangelov, N. Todorova, S.G. Taneva, E. Krachmarova, M. Guncheva, Binding behavior of ibuprofen-based ionic liquids with bovine serum albumin: Thermodynamic and molecular modeling studies, *Journal of Molecular Liquids*, **2022**, 360, 119367.
DOI: 10.1016/j.molliq.2022.119367

IF_{2022}: 6,633 **IF_5: 6,132** **punkty MEiN = 100 pkt**

[B-12] P. Ossowicz-Rupniewska*, P. Bednarczyk, M. Nowak. A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, J. Klebeko, E. Świątek, K. Bilska, J. Rokicka, E. Janus, A. Klimowicz, Z. Czech, Evaluation of the Structural Modification of Ibuprofen on the Penetration Release of Ibuprofen from a Drug-In-Adhesive Matrix Type Transdermal Patch, *International Journal of Molecular Sciences*, **2022**, 23(14), 7752.
DOI: 10.3390/ijms23147752

IF_{2022}: 6,208 **IF_5: 6,628** **punkty MEiN = 140 pkt**

* autor korespondencyjny

[B-13] P. Ossowicz-Rupniewska*, K. Szczepkowska, P. Bednarczyk, M. Nowak, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, Ł. Struk, A. Klimowicz, Z. Czech, New amino acid propyl ester ibuprofenates from synthesis to use in drug delivery systems, *RSC Advances*, **2022**, 12, 35779-35792.
DOI: 10.1039/d2ra05804a

IF_{2022}: 4,036 **IF_5: 3,748** **punkty MEiN = 100 pkt**

* autor korespondencyjny

ΣIF = 64,922 **ΣIF_5: 66,855** **Σpunkty MEiN = 1550 pkt**

Patenty:

[B-14] P. Ossowicz, E. Janus, J. Klebeko, Aminokwasowa pochodna ibuprofenu i sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej ibuprofenu, nr patentu: PL 237699, data udzielenia patentu: 14.12.2020 *(45% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

[B-15] P. Ossowicz, E. Janus, J. Klebeko, Organiczna pochodna ketoprofenu i sposób wytwarzania organicznej pochodnej ketoprofenu, nr patentu: PL 237698, data udzielenia patentu: 14.12.2020 *(45% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

[B-16] P. Ossowicz, E. Janus, J. Klebeko, Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego aminokwasu, nr patentu: PL 238790, data udzielenia patentu: 18.12.2020 *(50% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

[B-17] P. Ossowicz, E. Janus, J. Klebeko, Pochodna naproksenu i sposób wytwarzania pochodnej naproksenu, nr patentu: PL 237318, data udzielenia patentu: 18.12.2020 *(45% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

[B-18] P. Ossowicz, E. Janus, J. Klebeko, Sposób wytwarzania chlorowodorku estru alkilowego L-waliny, nr patentu: PL 239320, data udzielenia patentu: 22.11.2021 *(35% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

[B-19] P. Ossowicz, E. Janus, E. Świątek, Aminokwasowa pochodna niesteroidowego leku przeciwzapalnego i sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej niesteroidowego leku przeciwzapalnego, nr patentu: PL 241669, data udzielenia patentu: 24.08.2022 *(40% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

Σpunkty MEiN = 450 pkt

Informacje o merytorycznym wkładzie autorów w poszczególnych publikacjach i patentach znajdują się w załączniku 4. Wykazane w osiągnięciu patenty **B-14 ÷ B-19** stanowią ochronę własności intelektualnej wypracowanej w trakcie prowadzonych badań naukowych, wliczając struktury zsyntezowanych modyfikacji niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz metod ich otrzymywania. W związku z tym część patentów dotyczy tych samych związków, które występują w publikacjach naukowych **B-1÷B-13**. Powiązane prace to **B-1**,

B-4 i **B-15** (pochodne ketoprofenu); **B-2**, **B-5**, **B-6**, **B-8÷B-14** (pochodne ibuprofenu); **B-3** i **B-17** (pochodne naproksenu). Publikacje **B-8** i **B-9** dotyczą półstałych formulacji farmaceutycznych do stosowania na skórę. Natomiast publikacje **B-7, B-12** i **B-13** dotyczą plastrów medycznych, w tym otrzymywania nowych klejów do celów medycznych oraz zastosowania otrzymanych modyfikacji strukturalnych związków aktywnych w gotowej postaci leku – plastrach do podawania na skórę.

Publikacje **B-6÷B-13** powstały w związku z realizacją projektu badawczo-wdrożeniowego LIDER/53/0225/L-11/19/NCBR/2020 (LIDER XI, NCBiR), którego jestem kierownikiem.

C. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie

Obecnie najczęściej stosowanymi lekami, są środki do zwalczania bólu różnego pochodzenia, gorączki oraz stanów zapalnych, zaliczane do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Szacuje się, że 30-50 mln osób dziennie zażywa środki farmakologiczne, zawierające substancje lecznicze należące do NLPZ. Przypisuje się to ich szerokiemu spektrum działania, ale przede wszystkim ich szerokiej dostępności – większość preparatów jest sprzedawana bez recepty. Na świecie wypisuje się rocznie ponad 500 milionów recept na tzw. leki NLPZ, a ich produkcja wynosi 50 milionów ton. W Polsce NLPZ stosowane są przez około 3 mln ludzi [1,2]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne to duża i bardzo zróżnicowana pod względem budowy chemicznej grupa związków wykazujących w większości charakter kwasowy. Należą do niej związki będące kwasami średniej mocy (pKa 3-5). Większość tych leków stanowią pochodne kwasów karboksylowych i enolowych, mające wolne grupy funkcyjne o charakterze kwasowym. W związku z ich mechanizmem działania i kwaśnym charakterem mogą wywoływać szereg działań niepożądanych, szczególnie dotyczących przewodu pokarmowego i układu krążenia.

Głównym problemem jest opracowanie skutecznych i bezpiecznych w stosowaniu środków o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym, które będą stanowiły realną konkurencję dla obecnie stosowanych leków, wywołujących szereg działań niepożądanych i generujących dodatkowe koszty związane z ich leczeniem. Do tych wydatków możemy zaliczać koszty hospitalizacji czy też koszty związane ze stosowaniem terapii ochraniającej błonę przewodu pokarmowego. Obecnie w Polsce nie ma dokładnych

i aktualnych danych dotyczących ilości osób stosujących NLPZ oraz wynikających z tego działań niepożądanych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne poprzez zahamowanie produkcji prostaglandyn uszkadzają naturalną barierę ochronną oraz upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi, powodując powstanie nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. W celu uniknięcia działań niepożądanych, np. działania wrzodotwórczego, związanego z hamowaniem biosyntezy prostacykliny (PGI_2), wprowadzono wiele preparatów, w których grupa kwasowa jest zabezpieczona i uwolniona zostaje dopiero w organizmie, w wyniku enzymatycznej hydrolizy. Po podaniu doustnym, leki tego typu przechodzą przez żołądek w praktycznie nie zmienionej postaci. Są to proleki, np. estry (np. bonorylat) lub inne pochodne, które umożliwiają w procesie biotransformacji uzyskanie ugrupowania kwasowego. Znane są nowe proleki o polepszonej aktywności farmakologicznej i niższym ryzyku działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takie jak amidy ibuprofenu powstałe w reakcji grupy karboksylowej ibuprofenu z aminami heteroaromatycznymi [3], pochodne estrowe ibuprofenu otrzymane w reakcji grupy karboksylowej ibuprofenu z mentolem, tymolem i eugenolem [4], a także kwercetyną, alkoholem salicylowym i kwasem galusowym [5].

Ibuprofen (kwas (*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowy) jest jednym z najczęściej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), który jest powszechnie stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów, a także do zwalczania bólu i gorączki. Obecnie jest to jeden z najczęściej stosowanych leków dostępnych bez recepty i podawanych przede wszystkim doustnie, w postaci tabletek, kapsułek i zawiesin pediatrycznych. W leczeniu bólu i gorączki pożądanym jest, aby lek przyniósł jak najszybszy efekt terapeutyczny, co jest bezpośrednio związane z osiągnięciem jego odpowiedniego stężenia we krwi [6]. Szybkość wchłaniania ibuprofenu do krwi zależy od szybkości jego rozpuszczania w płynach ustrojowych. Ibuprofen jest kwasem karboksylowym o stosunkowo wysokiej lipofilowości i wykazuje słabą rozpuszczalność w wodzie (0,076 g/dm^3 w temperaturze 25°C). Rozpuszczalność ibuprofenu zależy od pH i jest szczególnie niska w kwaśnym środowisku żołądka, co wiąże się z koniecznością aplikowania jego dużych dawek. Skutkuje to poważnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, tj. uszkodzeniem błony śluzowej żołądka z uwagi na charakter kwasowy leku. W zakresie pH 1 – 4, zmiany rozpuszczalności ibuprofenu są niewielkie [7–9]. Po przekroczeniu pH odpowiadającego pKa ibuprofenu, jego rozpuszczalność znacząco wzrasta, co spowodowane jest jonizacją cząsteczki w tych warunkach [6,10]. Przykładowo

rozpuszczalność ibuprofenu w temperaturze 37°C, przy pH 1 wynosi 0,038 mg/cm^3, przy pH 4,5 – 0,084 mg/cm^3, przy pH 5,5 – 0,684 mg/cm^3, a przy pH 6,8 – 3,370 mg/cm^3 [5].

Poszukiwane są sposoby zwiększenia rozpuszczalności leków, a tym samym zwiększenia ich biodostępności, a także sposobów obniżenia dawki terapeutycznej leków i ograniczenia skutków ubocznych ich działania. Poprawę rozpuszczalności można uzyskać poprzez różne zmiany w strukturze związku, przy zachowaniu układu farmakofora, a tym samym aktywności leku. Porównanie rozpuszczalności związku macierzystego i jego pochodnej prowadzi się zwykle w warunkach *in vitro* w wodzie oraz w roztworach buforowych o różnych pH, imitujących płyny ustrojowe.

Najprostszą modyfikacją NLPZ, z grupy kwasów arylopropionowych jest utworzenie ich soli. Zastąpienie kwasowego protonu kationem sodu powoduje znaczny wzrost rozpuszczalności w rozpuszczalnikach polarnych, w tym w wodzie [11]. Ma to wymierny wpływ na szybsze działanie, a tym samym szybszą ulgę w bólu [12–15]. Innymi znanymi solami ibuprofenu są sole potasowe, wapniowe, magnezowe, miedziowe, glinowe, barowe i cynkowe [16–19]. Istnieje również wiele doniesień literaturowych, w których stosowany jest kation organiczny np. *(R,S)*-ketoprofenian imidazoliowy [20], (*R,S*)-ketoprofenian, (*2S*)-naproksenian i (*R,S*)-ibuprofenian tetrabutyloamoniowy [21], (*R,S*)-ketoprofenian trometaminy [22], (*2S*)-naproksenian prokainy, etanoloaminy, 2-hydroksyetylo(dietylo)amoniowy, 2-hydroksyetylo(dimetylo)amoniowy [23], cetylotrimetyloamoniowy, benzalkoniowy, benzetoniowy, dekwaliny, cetylopirydyniowy i domifenu [24].

Jako źródło kationu amoniowego znalazły również zastosowanie aminokwasy. Z opisu patentowego EP424028 znany jest ibuprofenian lizyny, otrzymany przez połączenie *(R,S)*-ibuprofenu i lizyny w stosunku molowym 1:1 [22]. Związek ten wchodzi w skład preparatu handlowego o nazwie Lizymax®. Ta nowa pochodna ibuprofenu jest znacznie szybciej wchłaniana po podaniu doustnym i uzyskuje 3-krotnie szybciej maksymalne stężenie w osoczu niż ibuprofen podany w formie kwasu. Innym przykładem jest ibuprofenian argininy, który jest dostępny jako lek Spididol® [25–27], oraz ketoprofenian lizyny, który został opisany w opisach wynalazków opracowanych przez firmy farmaceutyczne: Merckle GmbH (EP136470), Dompe Farmaceutici Spa (BE882889) i Prodotti Antibiotici Spa (DE2508895) [25–27]. Lek ten jest składnikiem aktywnym preparatów Solket® czy Okitask®. Ponadto Furukawa i współautorzy opisali sól ibuprofenu, która otrzymana została w wyniku reakcji estru etylowego L-proliny i ibuprofenu [28]. Spośród innych soli ibuprofenu i aminokwasów,

znane są także ibuprofenian poliargininy i polilizyny, w których ładunek dodatni znajduje się na atomie azotu grupy aminowej [29].

Istnieją doniesienia wskazujące, że redukcję działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego można uzyskać na skutek przekształcenia substancji aktywnej w prolek z zastosowaniem do tego celu aminokwasów, które są nietoksyczne i dodatkowo wykazują działanie lecznicze na uszkodzenia żołądka wywołane przez NLPZ [30]. W literaturze opisano amidy powstałe w reakcji proliny i ibuprofenu, które wykazują działanie przeciwzapalne i neuroochronne, przy jednocześnie dobrej tolerancji przez ścianę żołądka. Ponadto wykazano silne działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne amidu ibuprofenu i estru etylowego L-cysteiny przy jednocześnie zmniejszonych działaniach niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego [31–34]. Z publikacji Aboul-Fadl znane są amidy naproksenu z estrami metylowymi i etylowymi aminokwasów [35]. Na podstawie wyników badań *in vitro* ich hydrolizy w różnym pH (pH 1,2, 5,5 i 7,4) oraz pod wpływem enzymów (inkubacja w homogenatach ludzkiego osocza i wątroby szczura) do badań biodostępności *in vivo* na szczurach wytypowano amidy naproksenu i glicynianu etylu oraz L-walinianu etylu. Wykazano, że związki te charakteryzują się wyższą biodostępnością (nawet do 200%) w porównaniu z naproksenem [36]. Zwiększoną rozpuszczalność w porównaniu do rozpuszczalności naproksenu, a tym samym zwiększoną biodostępność wykazano również w przypadku naproksenianu choliny [37].

Ciekawym podejściem jest przekształcenie związku aktywnego w postać cieczy jonowej. Konwersja składników aktywnych farmaceutycznie (API) w ciecze jonowe (IL) może być skuteczną metodą rozwiązywania niektórych problemów związanych z procesem produkcji leków, ich rozpuszczalnością w płynach ustrojowych, czy polimorfizmem [38–41]. Istnienie różnych odmian krystalograficznych może mieć znaczący wpływ na działanie leku, ponieważ każda forma może charakteryzować się różnymi właściwościami fizykochemicznymi, w tym stabilnością (co ma wpływ na okres przydatności), różną biodostępnością, szybkością rozpuszczania, czy wytrzymałością mechaniczną [42].

Interesującym rozwiązaniem jest podawanie substancji aktywnej na skórę, w formie maści, żeli, kremów lub plastrów leczniczych. Lek jest wówczas wchłaniany do układu krwionośnego z pominięciem układu pokarmowego lub działa miejscowo w miejscu podania, co pozwala na zredukowanie działań niepożądanych.

Podaż przezskórna jest jedną z najprostszych i najlepiej akceptowanych przez pacjentów metod dostarczania leków do organizmu. Jak wiadomo przezskórne podanie leku

w celu wywołania działania ogólnego posiada szereg istotnych zalet i w wielu sytuacjach stanowi przewagę nad podażą leków doustnie czy dożylnie. Wśród wielu zalet przezskórnego podania leku, na szczególną uwagę zasługują możliwość uniknięcia efektu pierwszego przejścia (metabolizmu wątrobowego), dzięki czemu substancja aktywna nie zostaje zmetabolizowana przed dostaniem się do krążenia ogólnoustrojowego, oraz wyeliminowanie działań niepożądanych leku na przewód pokarmowy. Ponadto na uwagę zasługuje eliminacja potencjalnego rozkładu substancji aktywnej w przewodzie pokarmowym, a także wykluczenie możliwości powstania interakcji substancji leczniczej z pokarmem i innymi lekami podawanymi doustnie. Zastosowanie tej drogi podania pozwala uzyskać pożądany efekt terapeutyczny po wchłonięciu niższych dawek, a przy zastosowaniu odpowiedniej modyfikacji terapeutyku ukierunkowanej na zwiększenie przenikalności przez błony biologiczne, dawki te mogą zostać znacząco zredukowane. Ponadto podaż przez skórę pozwala zmniejszyć częstotliwość aplikacji leków o krótkim biologicznym okresie półtrwania, co jest szczególnie ważne w terapii chorób przewlekłych.

W przypadku tej drogi podania leku bardzo ważnym czynnikiem ograniczającym penetrację jest bariera skórna zmniejszająca wydajność przenikania i ograniczająca absorpcję związków. Warstwa ta stanowi największą przeszkodę w transporcie substancji aktywnych i jest uznawana za barierę pierwotnie ograniczającą przenikanie cząsteczek. Zbudowana jest ona głównie z substancji lipidowych takich jak ceramidy, cholesterol, kwasy tłuszczowe, estry cholesterolu i małe ilości fosfolipidów [43]. Wśród dostępnych i stosowanych leków, istotnie niewielka ich grupa jest zdolna do biernego przejścia przez barierę skóry w takich ilościach, które wystarczają do uzyskania efektu terapeutycznego [44]. Ibuprofen, ketoprofen i naproksen są składnikami aktywnymi w wielu preparatach do stosowania na skórę. Ta droga podania jest stosowana w celu zmniejszenia częstości występowania powikłań polekowych [45]. Jednak ze względu na słabą zdolność przenikania poprzez *stratum corneum* trudno jest uzyskać ich minimalne stężenie w osoczu wywołujące efekt terapeutyczny [46]. Właściwości fizykochemiczne substancji aktywnej mają wpływ na jej przenikalność przez skórę. Na przenikalność wpływ ma m.in. wielość cząstek, rozpuszczalność, lipofilowość, ładunek. Określenie właściwości związku aktywnego może zatem pomóc w opracowaniu leków do stosowania miejscowego, które mogą skutecznie przenikać przez skórę, a tym samym wywołać pożądany efekt terapeutyczny.

Cel badań

Celem moich badań było określenie wpływu modyfikacji wybranych leków z grupy NLPZ estrami alkilowymi aminokwasów, w tym wpływu struktury zarówno grupy alkilowej w tych estrach, jak i aminokwasu, na przenikalność substancji aktywnej przez błony biologiczne i sztuczne. Na tej podstawie zamierzałam wytypować połączenia pozwalające uzyskać wyższą przenikalność i kumulację w skórze niż wyjściowa substancja aktywna zastosowana w formie kwasowej, a także opracować formulacje farmaceutyczne zapewniające najwyższą przenikalność w warunkach *in vitro*. Kluczowym dla osiągnięcia celu badań było zaprojektowanie i opracowanie efektywnych metod syntezy soli estrów alkilowych aminokwasów, stanowiących modyfikacje strukturalne kwasu (*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowego (ibuprofenu), kwasu (*2S*)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo) propanowego (naproksenu), kwasu (*RS*)-2-(3-benzoilofenylo)propanowego (ketoprofenu) oraz poszukiwanie wpływu struktury na właściwości fizyczne, chemiczne i aktywność biologiczną. Dla uproszczenia w dalszej części opisu posługiwałam się międzynarodowymi nazwami niezastrzeżonymi leków (nazwami powszechnie stosowanymi (ang. *international nonproprietary name*)).

Nowatorskim aspektem moich badań było zastosowanie substancji aktywnych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych w postaci soli estrów aminokwasów. Sole tego typu nie zostały dotychczas użyte w żadnych formulacjach farmaceutycznych i jest to innowacyjność na skalę światową.

Zakres przeprowadzonych prac badawczych obejmował:

- ✓ Modyfikację ibuprofenu, naproksenu i ketoprofenu estrami alkilowymi L-aminokwasów wraz z opracowaniem warunków tej modyfikacji oraz ustalenie struktury otrzymanych produktów modyfikacji metodami spektroskopowymi (UV-Vis, FT-IR, NMR) oraz z wykorzystaniem analizy elementarnej.
- ✓ Charakterystykę fizykochemiczną otrzymanych produktów modyfikacji obejmującą określenie temperatury przemian fazowych, stabilności termicznej, rozpuszczalności w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych, współczynnika podziału oktanol/woda, skręcalności optycznej, w tym wpływu struktury otrzymanych produktów na te właściwości.
- ✓ Ocenę przenikalności substancji aktywnej przez skórę oraz jej akumulacji w skórze, w tym zbadanie wpływu struktury na te właściwości.

- ✓ Ocenę cytotoksyczności otrzymanych produktów modyfikacji oraz możliwości wiązania z wybranymi celami biologicznymi.
- ✓ Zastosowanie otrzymanych produktów modyfikacji NLPZ do otrzymania gotowych postaci leku do stosowania na skórę, w postaci półstałej (żelu, maści) oraz stałej (plastra leczniczego), w tym opracowanie formulacji do stosowania na skórę.

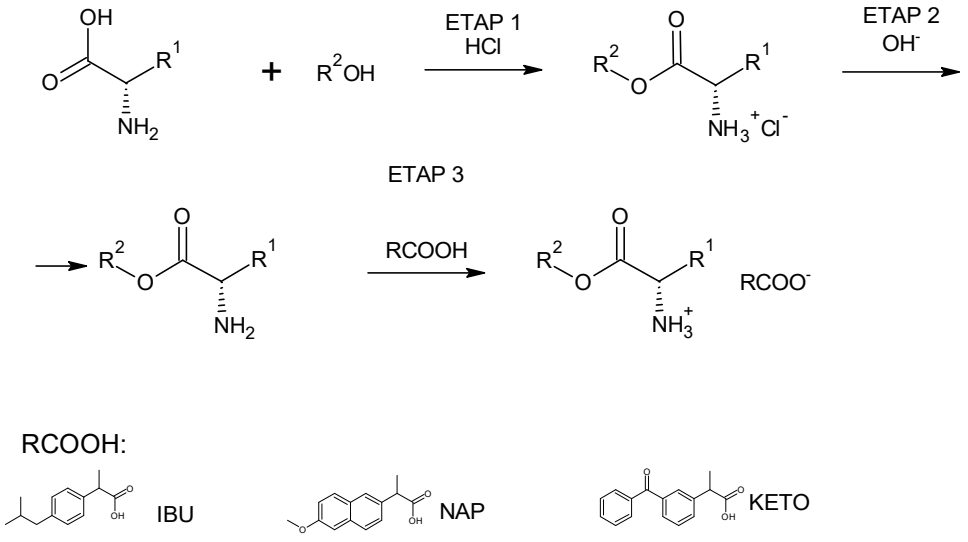
Omówienie najważniejszych osiągnięć zawartych w cyklu publikacji

Synteza soli estrów alkilowych aminokwasów

Ze względu na wysoki potencjał aplikacyjny modyfikacji strukturalnych substancji aktywnych, otrzymanych w wyniku sparowania substancji aktywnej (ibuprofenu, naproksenu i ketoprofenu) z estrami alkilowymi L-aminokwasów, dobór i opracowanie metodologii ich otrzymywania miało charakter kluczowy. Mając na uwadze, że koszty produkcji są jednym z głównych czynników hamujących wdrażanie nowych substancji aktywnych, celem badań było znalezienie najkorzystniejszych warunków otrzymywania tych związków, mając na uwadze ekonomię procesu oraz bezpieczeństwo prowadzonych syntez. W wyniku prac opracowano wysokowydajne metody modyfikacji NLPZ estrami alkilowymi.

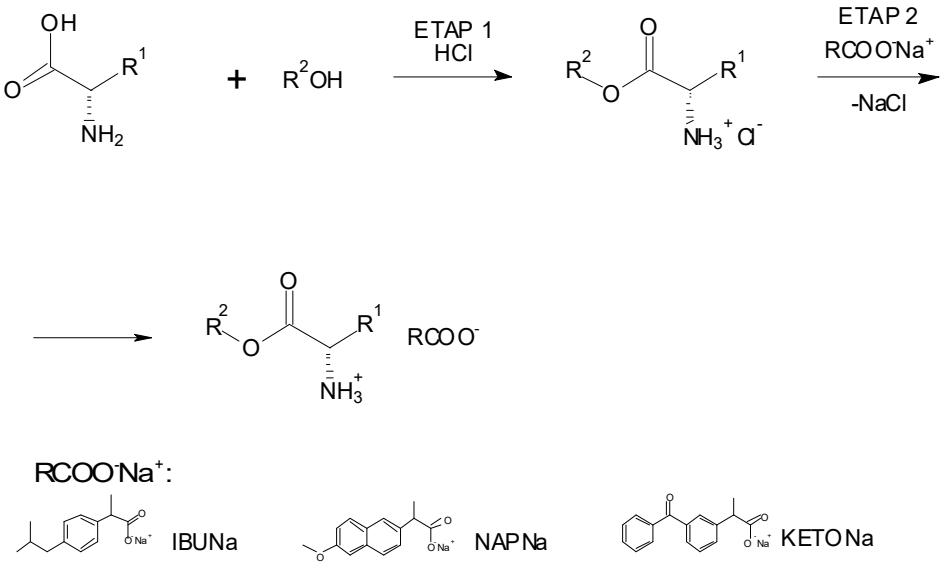
W celu otrzymania produktów modyfikacji NLPZ zastosowano dwie metody. Pierwszą była zmodyfikowana trzyetapowa metoda opisana w literaturze (rys. 1) [28]. W pierwszym etapie aminokwas poddano jednoczesnej reakcji estryfikacji alkoholem i protonowania kwasem chlorowodorowym. Reakcje estryfikacji i chlorowodorowania aminokwasów w kierunku AAOR·HCl były przedmiotem licznych badań podstawowych, ze względu na ich ogromne znaczenie w chemii, syntezie organicznej, technologii żywności, technologii polimerów i farmacji. W literaturze naukowej i patentowej opisano wiele sposobów otrzymywania chlorowodorków estrów alkilowych aminokwasów, w których estryfikację aminokwasów prowadzono odpowiednim alkoholem, w obecności różnych czynników chlorujących. Do tej pory znane było zastosowanie gazowego chlorowodoru, 36% wodnego roztworu kwasu chlorowodorowego, chlorku tionylu czy fosgenu jako czynników chlorujących. Jako czynnik chlorujący w syntezach przeprowadzonych w ramach przedstawionego osiągnięcia naukowego zastosowano bezpieczniejszy niż wyżej wymienione, chlorek trimetylosilanu **[B-16]**. Zastosowanie chlorku trimetylosilanu było dotychczas użyte w syntezie estrów metylowych aminokwasów [47]. Intensyfikację procesu syntezy chlorowodorków estrów aminokwasów uzyskano prowadząc reakcję w obecności ultradźwięków **[B-18]**. W kolejnym etapie otrzymany chlorowodorek estru alkilowego aminokwasu poddano reakcji zobojętniania

wodnym roztworem amoniaku. Następnie otrzymany produkt użyto w etapie trzecim, który polegał na reakcji równomolowej ilości estru alkilowego aminokwasu z kwasem (*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowym, (*2S*)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowym lub (*RS*)-2-(3-benzoilofenylo)propanowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego w temperaturze od 25°C do 45°C w czasie od 5 do 45 minut **[B-14, B-15, B-17, B-19]**.



Rysunek 1. Schemat reakcji otrzymywania soli estrów aminokwasów metodą 1

Druga metoda otrzymywania soli estrów alkilowych aminokwasów polegała na kondensacji pomiędzy chlorowodorkiem estru alkilowego aminokwasu (otrzymanego metodą **[B-16, B-18]**) z odpowiednią solą sodową ibuprofenu, ketoprofenu lub naproksenu (rys. 2). Po otrzymaniu produktów reakcji opracowano również sposoby ich wydzielania i oczyszczania wykorzystując najbardziej efektywne techniki laboratoryjne, takie jak ekstrakcję dwufazową z wykorzystaniem niepolarnych rozpuszczalników organicznych **[D-8]**.



Rysunek 2. Schemat reakcji otrzymywania soli estrów aminokwasów metodą 2

Uzyskane wyniki pokazały, że obie opracowane metody pozwoliły na otrzymanie soli estrów alkilowych aminokwasów z wysokimi wydajnościami. Jednak ze względu na konieczność użycia w metodzie drugiej dużych ilości rozpuszczalników organicznych do oczyszczania produktu, metoda pierwsza była metodą preferowaną. Zapewnienie wysokiej czystości otrzymanych produktów było bowiem warunkiem koniecznym, a aspekty ekonomiczne i ekologiczne wpłynęły na ostateczny wybór korzystniejszej do stosowania metody syntezy.

<u>Sole estrów alkilowych aminokwasów – nowe związki</u>

W ramach badań otrzymano nowe, nieopisane dotąd w literaturze, pochodne niesteroidowych leków przeciwzapalnych, powstałe w wyniku reakcji kwasu organicznego z zasadą organiczną, w wyniku której, jak wykazano, powstaje sól:

- w których jako anion zastosowano ibuprofen:
  - a kation stanowiły estry alkilowe L-waliny o różnej długości łańcucha alkilowego C1-C8 oraz o różnym rozgałęzieniu (łańcuch propylowy i izopropylowy) **[B-2, B-5, B-11, B-14]**;
  - a kation stanowiły estry izopropylowe różnych aminokwasów **[B-6, B-10, B-12]**. Do badań zastosowano 14 aminokwasów białkowych, w tym: glicynę,

L-alaninę, L-walinę, L-izoleucynę, L-leucynę, L-serynę, L-treoninę, L-cysteinę, L-metioninę, kwas L-asparaginowy, L-lizynę, L-fenyloalaninę i L-prolinę;

- a kation stanowiły estry propylowe różnych aminokwasów z łańcuchem bocznym aromatycznym lub heterocyklicznym **[B-13]**. Do badań zastosowano 4 aminokwasy białkowe, w tym: L-histydynę, L-fenyloalaninę, L-tyrozynę oraz L-tryptofan;
- inne sole – ponadto otrzymano ibuprofeniany estrów alkilowych aminokwasów inne niż wymienione powyżej, takie jak: ibuprofenian estru metylowego L-fenyloalaniny, ibuprofenian estru etylowego L-fenyloalaniny, ibuprofenian estru propylowego L-fenyloalaniny, ibuprofenian estru etylowego L-leucyny i ibuprofenian estru propylowego L-leucyny, ibuprofenian estru butylowego L-leucyny, ibuprofenian estru heksylowego L-leucyny **[B-11, B-19]**;

- w których jako anion zastosowano naproksen:
  - a kation stanowiły estry alkilowe L-waliny lub L-leucyny o różnej długości łańcucha alkilowego C2-C4 oraz o różnym rozgałęzieniu (łańcuch propylowy i izopropylowy) **[B-3, B-17, B-19]**;
- w których jako anion zastosowano ketoprofen:
  - a kation stanowiły estry alkilowe L-waliny lub L-leucyny o różnej długości łańcucha alkilowego C2-C4 oraz o różnym rozgałęzieniu (łańcuch propylowy i izopropylowy) **[B-1, B-4, B-15, B-19]**.

Wpływ długości i rozgałęzienia łańcucha alkilowego na właściwości fizykochemiczne, przenikalność przez skórę oraz akumulację w skórze związku aktywnego zbadano na przykładzie soli - ibuprofenianów estrów alkilowych aminokwasów. W badaniach zastosowano ibuprofeniany: estrów metylowego, etylowego i propylowego L-fenyloalaniny, estrów etylowego i propylowego L-leucyny, estrów etylowego, propylowego, izopropylowego i butylowego L-waliny **[B-11, B-19]**. Szerzej zbadano wpływ łańcucha alkilowego na właściwości na przykładzie ibuprofenianów estrów alkilowych L-waliny. Otrzymano pochodne o różnej długości łańcucha alkilowego C1-C8 oraz o różnym rozgałęzieniu (łańcuch propylowy i izopropylowy) **[B-2, B-5, B-11, B-14]**. Na tej podstawie wytypowano podstawnik alkilowy estru, którego pochodna wykazywała najlepsze właściwości. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że pochodne z podstawnikiem o długości 3 atomów węgla w łańcuchu alkilowym posiadają najlepsze parametry rozpuszczalności, przenikalności przez skórę i akumulacji w skórze. Wpływ rodzaju aminokwasu na właściwości, przenikalność przez skórę oraz

akumulację w skórze substancji szeroko zbadano na przykładzie ibuprofenianów estrów izopropylowych oraz propylowych L-aminokwasów **[B-6, B-10, B-12, B-13]**. Otrzymano ibuprofeniany estrów izopropylowych 14 aminokwasów białkowych, w tym: glicyny, L-alaniny, L-waliny, L-izoleucyny, L-leucyny, L-seryny, L-treoniny, L-cysteiny, L-metioniny, kwasu L-asparaginowego, L-lizyny, L-fenyloalaniny i L-proliny **[B-6, B-10, B-12].** Otrzymano również estry propylowe różnych aminokwasów z łańcuchem bocznym aromatycznym lub heterocyklicznym, w tym L-histydyny, L-fenyloalaniny, L-tyrozyny oraz L-tryptofanu **[B-13]**.

Ponadto otrzymano sole, w których jako anion zastosowano naproksen **[B-3, B-17, B-19]** lub ketoprofen **[B-1, B-4, B-15, B-19]**, kation stanowiły estry alkilowe L-waliny lub L-leucyny o różnej długości łańcucha alkilowego C2-C4 oraz o różnym rozgałęzieniu (łańcuch propylowy i izopropylowy).

Łącznie w ramach prezentowanego cyklu publikacyjnego otrzymano 43 nowe pochodne niesteroidowych leków przeciwzapalnych – ibuprofenu, naproksenu lub ketoprofenu z kationem estru alkilowego aminokwasu, które w pełni scharakteryzowano. Otrzymane związki zidentyfikowano przy użyciu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), spektroskopii w podczerwieni (FT-IR), spektroskopii UV-Vis oraz analizy elementarnej, a ich czystość potwierdzono przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz spektroskopii NMR **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13÷B-15, B-17, B-19]**. Przeprowadzone badania potwierdziły utworzenie soli z wyraźnym przeniesieniem protonu z kwasu do aminokwasu, a nie utworzenie kokryształów, co wykazano na podstawie analiz widm protonowych magnetycznego rezonansu jądrowego. Dowodem potwierdzającym budowę jonową otrzymanych związków była obecność w widmach ^{1}H NMR sygnału pochodzącego od sprotonowanej grupy aminowej występującej przy przesunięciu δ 4,50 – 7,00 ppm i integracji odpowiadającej trzem protonom w przypadku, gdy w reakcji brała udział jedna grupa aminowa (dla większości zsyntezowanych związków), lub sześciu – dla bis(ibuprofenianu) estru izopropylowego L-lizyny, gdzie następowało sprotonowanie obu grup aminowych występujących w strukturze aminokwasu **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13÷B-15, B-17, B-19]**.

Dodatkowo obserwowano różnice w przesunięciach chemicznych wynoszącą od ok 1 do 5 ppm dla sygnałów pochodzących od węgla karbonylowego ibuprofenianów (176,12 – 180,34) i wyjściowego ibuprofenu (181,16 ppm), naproksenianów (179,04 – 179,20 ppm) i wyjściowego naproksenu (181,00 ppm), co wskazuje na obecność anionu karboksylanowego

w otrzymanych pochodnych [47–49] **[B-2, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13]**. W przypadku pochodnych ketoprofenu przesunięcia chemiczne pochodzące od węgli karbonylowych (196,62 - 196,72 ppm) są zbliżone jak w wyjściowym ketoprofenie (196,56 ppm) **[B-1]**.

Dodatkowym potwierdzeniem budowy jonowej otrzymanych związków była obecność dwóch pasm absorpcji IR: $\nu(COO^-)_{as}$ i $\nu(COO^-)_{sym}$. Różnica pomiędzy wartościami częstotliwości tych dwóch pasm wynosząca około 200 cm^{-1} potwierdziła obecność anionu karboksylanowego (COO^-) i tym samym strukturę jonową otrzymanych związków [50] **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13÷B-15, H-17, B-19]**.

Charakterystyka fizykochemiczna soli estrów alkilowych aminokwasów

Dla wszystkich otrzymanych soli estrów alkilowych aminokwasów wyznaczono właściwości fizykochemiczne tj. skręcalność optyczną i właściwą **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13÷B-15, B-17, B-19]**, stabilność termiczną **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13÷B-15, B-17, B-19]**, temperatury przemian fazowych **[B-1 ÷ B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13 ÷ B-15, B-17, B-19]**, krystaliczność i morfologię kryształów **[B-10]**, rozpuszczalność w wodzie, roztworach imitujących płyny ustrojowe (PBS) oraz wybranych rozpuszczalnikach organicznych **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13÷B-15, B-17, B-19]**, współczynnik podziału oktanol-woda **[B-2, B-5, B-10, B-13]**, przenikalność substancji aktywnych przez skórę **[B-2, B-5, B-10, B-13]**, a także akumulację substancji aktywnych w skórze **[B-2, B-5, B-10, B-13]**. Dla wybranych związków przeprowadzono badania cytotoksyczności wobec wybranych linii komórkowych (mysich makrofagów, mysich fibroblastów lub keratynocytów ludzkiej skóry) oraz możliwość wiązania z albuminą surowicy bydlęcej (BSA) lub albuminą surowicy krwi ludzkiej (HSA) **[B-1, B-3, B-3, B-11]**.

Skręcalność optyczna i właściwa

Działanie związków aktywnych zależy od ich interakcji z enzymami lub innymi receptorami. Enancjomery mogą wykazywać różną aktywność biologiczną, co jest związane z ich oddziaływaniem z punktem uchwytu farmakologicznego.

Ze względu na fakt, że wszystkie zastosowane do syntez aminokwasy, za wyjątkiem glicyny, były optycznie czynne, wyznaczono skręcalność optyczną i właściwą wszystkich otrzymanych soli. Na uwagę zasługuje również fakt, że do badań zastosowano kwas (*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowy, kwas (*RS*)-2-(3-benzoilofenylo)propanowy, czyli odpowiednio ibuprofen i ketoprofen racemiczny. W przypadku naproksenu zastosowano czysty

enancjomer - (*2S*)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowy. W przypadku większości otrzymanych pochodnych – soli estrów alkilowych aminokwasów, stwierdzono, że kierunek skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego był zgodny z kierunkiem skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego wyjściowych aminokwasów **[B-1, B-2, B-3, B-5, B-10, B-13]**.

Stabilność termiczna

Znajomość stabilności termicznej substancji aktywnych farmaceutycznie jest niezbędna w procesie otrzymywania postaci farmaceutycznej leku. Stabilność termiczną otrzymanych pochodnych ibuprofenu określono przy użyciu analizy termograwimetrycznej (ang. *thermogravimetric analysis*, TGA). W tym celu wyznaczono krzywą zależności ubytku masy próbki od czasu i wyznaczono charakterystyczne parametry, takie jak - T_{onset} – temperaturę początku rozkładu oraz T_{max} – temperaturę najszybszego rozkładu. Wszystkie otrzymane ibuprofeniany estrów alkilowych aminokwasów, za wyjątkiem ibuprofenianu estru propylowego L-tryptofanu [L-TrpOPr][IBU] (T_{onset} = 269,3°C), wykazywały niższą stabilność niż ibuprofen (T_{onset} = 189,9°C). Wykazano, że obecność w łańcuchu bocznym aminokwasu ugrupowania aromatycznego indolu może zwiększać stabilność termiczną. Najmniej stabilną spośród uzyskanych modyfikacji ibuprofenu była pochodna L-alaniny [L-AlaOiPr][IBU] (T_{onset} = 78,3°C) **[B-10, B-13]**. Zauważono również, że stabilność wzrastała wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego w grupie estrowej kationu **[B-2, B-5]**.

Temperatury najszybszego rozkładu (T_{max}) były zbliżone dla ibuprofenu i wszystkich otrzymanych ibuprofenianów estrów alkilowych L-aminokwasów **[B-7]**.

Wykazano, że stabilność termiczna ketoprofenianów estrów alkilowych L-aminokwasów była od 165 do 213°C niższa niż wyjściowego ketoprofenu **[B-1]**. Dla soli naproksenu również zauważono znaczące obniżenie stabilności termicznej w porównaniu do niemodyfikowanego naproksenu, od 129 do 172°C **[B-3]**. Dla soli ketoprofenu i naproksenu nie stwierdzono bezpośredniego związku stabilności termicznej ze wzrostem długości łańcucha alkilowego w grupie estrowej kationu aminokwasu **[B-1, B-3]**.

Przeprowadzone badania wykazały, że modyfikacja NLPZ estrami alkilowymi aminokwasów w większości wpływa na obniżenie stabilności termicznej związków, na co należy zwrócić uwagę w opracowywaniu postaci farmaceutycznej leków.

Przemiany fazowe

Temperatury przemian fazowych otrzymanych związków wyznaczono techniką skaningowej kalorymetrii różnicowej (ang. *differential scanning calorimetry*, DSC). Na podstawie analiz termogramów DSC ibuprofenianów estrów alkilowych aminokwasów opisanych w publikacjach **[B-1÷B-3, B-5, B-10, B-11, B-13]** wyznaczono ich temperatury topnienia i krystalizacji.

W ramach badań określono wpływ struktury kationu w zsyntezowanych solach estrów alkilowych aminokwasów na temperatury przemian fazowych. Na przykładzie pochodnych estrów alkilowych L-waliny, wykazano, że temperatura topnienia spada wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego w ugrupowaniu estrowym. Wśród otrzymanych ibuprofenianów, najwyższą temperaturę topnienia posiadała pochodna estru metylowego [L-ValOMe][IBU] (T_m = 89,4°C), natomiast najniższą - [L-ValOOct][IBU] (T_m = 62,0°C). Zaobserwowano również, że w przypadku soli ibuprofenu pik topnienia jest szeroki, co może być spowodowane rozkładem wielkości krystalitów **[B-2, B-5]**. Analogiczną zależność zaobserwowano dla pochodnych L-leucyny **[B-11]**. Wykazano również, że im dłuższy łańcuch alkilowy w ugrupowaniu estrowym pochodnych L-waliny tym niższa temperatura krystalizacji związku. Najwyższą temperaturę krystalizacji zarejestrowano dla [L-ValOMe][IBU] (T_C = 70,0°C), a najniższą dla [L-ValOOct][IBU] (T_C = 35,0°C). Połączenie ibuprofenu z estrem izopropylowym L-waliny charakteryzowało się o około 15°C wyższą temperaturą krystalizacji niż połączenie z estrem n-propylowym (T_C = 48,7°C). Temperatury krystalizacji były o około 30°C niższe niż temperatury topnienia dla odpowiednich pochodnych ibuprofenu, ale początek topnienia i krystalizacji zaobserwowano w podobnej temperaturze. Dowodem na to, że po schłodzeniu próbka powraca do stanu sprzed przejścia w stan topnienia, była temperatura topnienia wyznaczona w drugim trybie ogrzewania, która była prawie identyczna z temperaturą zaobserwowaną w pierwszym cyklu ogrzewania **[B-2, B-5]**. Właściwość ta jest szczególnie ważna z punku widzenia opracowania formulacji farmaceutycznych, które to wymagają niekiedy ogrzewania na etapie wytwarzania.

Zbadano również jak rodzaj aminokwasu wpływa na temperaturę topnienia otrzymanych pochodnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Na przykładzie ibuprofenianów estrów izopropylowych zauważono, że sole pochodnych L-treoniny [L-ThrOiPr][IBU] (41,3°C), kwasu L-asparaginowego [L-Asp$(OiPr)_2$][IBU] (58,4°C), L-cysteiny [L-CysOiPr][IBU] (68,1°C), L-alaniny [L-AlaOiPr][IBU] (71,0°C), L-proliny [L-ProOiPr][IBU] (71,4°C) i L-metioniny [L-MetOiPr][IBU] (74,0°C) posiadają temperaturę

topnienia niższą niż niemodyfikowany ibuprofen (78,6°C). Wszystkie sole z wyjątkiem pochodnej L-fenyloalaniny [L-PheOiPr][IBU] (101,4°C) i L-lizyny – bis(ibuprofenianu) estru izopropylowego L-lizyny [L-LysOiPr][IBU]$_2$ (105,3°C) posiadały temperaturę topnienia niższą niż temperatura wrzenia wody **[B-10]**.

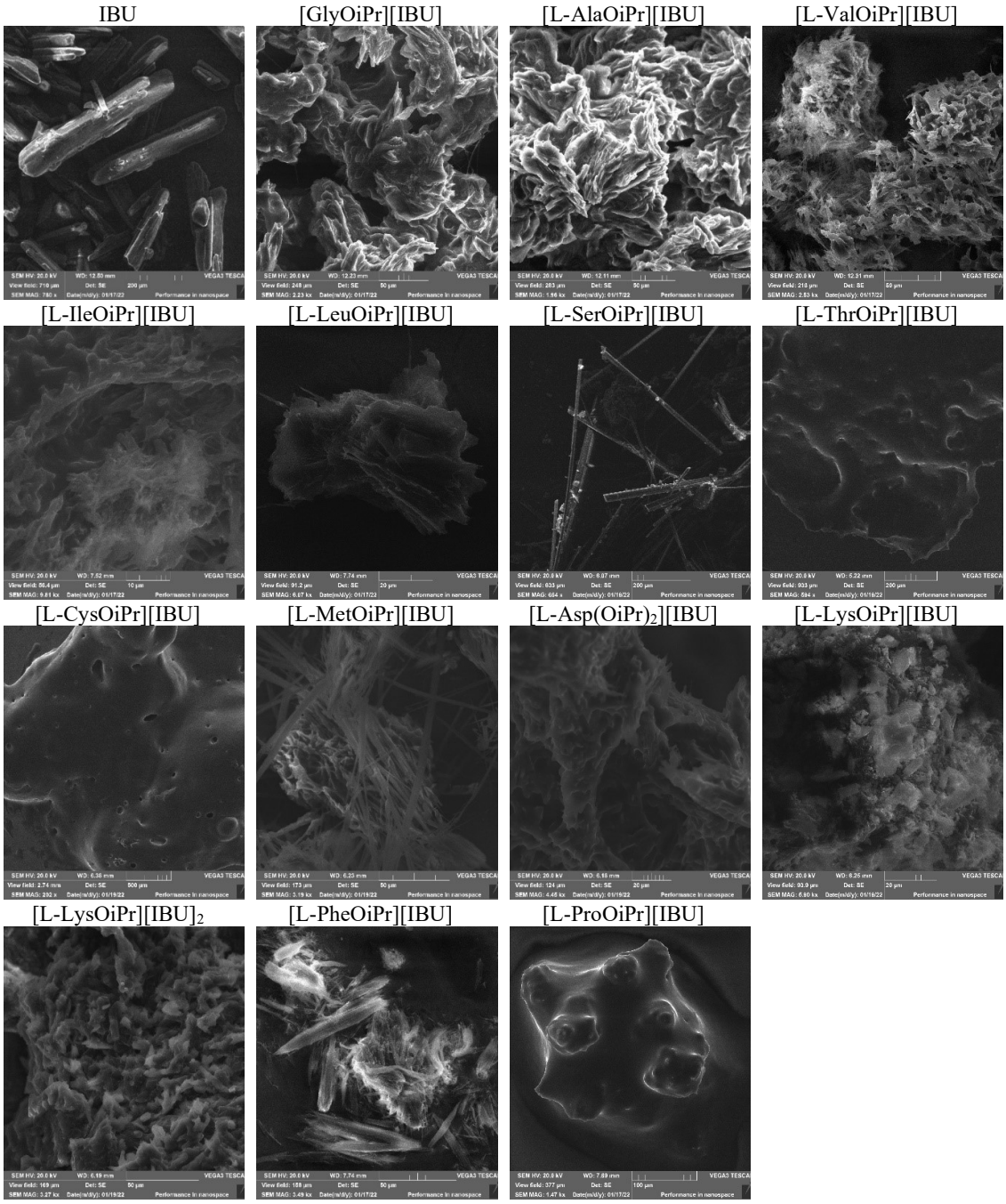
Wszystkie otrzymane sole ketoprofenu charakteryzowały się temperaturą topnienia poniżej 100°C **[B-1]**, w przypadku soli naproksenu temperatura topnienia była o 20 – 50°C niższa niż naproksenu **[B-3]**. W obu przypadkach temperatura topnienia malała wraz ze wzrostem długości łańcucha alkilowego w grupie estrowej kationu aminokwasu **[B-1, B-3]**.

Tym samym wykazano, że właściwości takie jak temperatury przemian fazowych mogą być projektowane poprzez dobór odpowiedniego aminokwasu oraz alkoholu użytego do procesu estryfikacji. Ponadto temperatura topnienia poniżej 100°C oraz potwierdzona struktura jonowa pozwoliły zakwalifikować wszystkie otrzymane ketoprofeniany i ibuprofeniany estrów alkilowych aminokwasów, za wyjątkiem ibuprofenianu estru izopropylowego L-fenyloalaniny i bis(ibuprofenianu) estru izopropylowego L-lizyny, do grupy cieczy jonowych [51–55].

Krystaliczność i morfologia kryształów

Metodą proszkowej dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego (XRD) potwierdzono, że otrzymane ibuprofeniany estrów izopropylowych aminokwasów są substancjami krystalicznymi. Położenia refleksów na dyfraktogramie ibuprofenu potwierdzają jego tożsamość (PDF 96-230-0213). W przypadku otrzymanych pochodnych wykazano, że rentgenogramy różnią się od rentgenogramów ibuprofenu i każdy jest unikatowy, co potwierdziło odmienność struktur otrzymanych substancji krystalicznych **[B-10, B-13]**.

Jednym z najważniejszych czynników wpływających na rozpuszczalność i biodostępność związków jest morfologia ich kryształów (wielkość i kształt kryształów). Do obserwacji morfologii kryształów zastosowano skaningowy mikroskop elektronowy (SEM). Zdjęcia SEM ibuprofenu i ibuprofenianów estrów izopropylowych aminokwasów przedstawiono na rys. 3. Wykazano, że kryształy ibuprofenu mają pokrój igiełkowy, podobnie jak pochodne L-metioniny i L-seryny. W przypadku modyfikacji ibuprofenu aminokwasami alifatycznymi tj. glicyną, L-alaniną, L-waliną, L-izoleucyną czy L-leucyną wykazano tworzenie się aglomeratów warstwowych podobnie jak w przypadku soli kwasu L-asparaginowego oraz obu soli L-lizyny – mono i bis(ibuprofenianu) estru izopropylowego L-lizyny. Wykazano również, że pochodne L-cysteiny i L-proliny były amorficzne. Natomiast sól treoniny była ciekła w temperaturze pomiaru **[B-10]**.



Rysunek 3. Zdjęcia SEM ibuprofenu i ibuprofenianów estrów izopropylowych aminokwasów **[B-10]**

Rozpuszczalność

Ze względu na fakt, że znajomość rozpuszczalności związku jest bardzo istotna z punktu widzenia zarówno opracowania metody jego syntezy i oczyszczania, jak i gotowej formulacji otrzymanej z jego udziałem, a także jako parametr pozwalający określić polarność związku, badanie to było niezmierne ważne. Rozpuszczalność może być wyrażana na kilka sposobów.

W badaniach zastosowano metodę opracowaną przez Vogela [56]. Do badań użyto 8 rozpuszczalników o różnej polarności: etanolu, dimetylosulfotlenku (DMSO), dichlorometanu, chloroformu, octanu etylu, eteru dietylowego, toluenu, n-heksanu.

Odkryto, że ibuprofeniany estrów alkilowych L-waliny [L-ValOR][IBU] były rozpuszczalne lub częściowo rozpuszczalne w toluenie, chloroformie, etanolu, dimetylosulfotlenku, eterze dietylowym i octanie etylu. Ponadto zdolność [L-ValOR][IBU] do rozpuszczania się w niepolarnym heksanie wzrastała wraz z wydłużeniem łańcucha alkilowego w grupie estrowej **[B-2, B-5]**. Natomiast wszystkie ibuprofeniany estrów izopropylowych różnych L-aminokwasów były rozpuszczalne w etanolu i dimetylosulfotlenku a nierozpuszczalne w n-heksanie. Pochodne L-lizyny - zarówno mono jak i bis(ibuprofenian) rozpuszczały się tylko w etanolu i DMSO, w pozostałych rozpuszczalnikach użytych do testów były nierozpuszczalne **[B-10]**. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że najbardziej uniwersalnymi rozpuszczalnikami, które wykazują dobre powinowactwo do wszystkich otrzymanych soli estrów alkilowych L-aminokwasów **[B-1÷B-3, B-5, B-10, B-13]** były etanol i DMSO, które charakteryzują się bardzo wysokimi polarnościami.

Biodostępność i skuteczność leku ocenia się między innymi poprzez ocenę rozpuszczalności substancji aktywnej w wodzie. W związku z powyższym, wyznaczono rozpuszczalność otrzymanych substancji w wodzie **[B-2, B-10]** oraz w buforowanym roztworze soli fizjologicznej o pH =7,4 **[B-2, B-10]** i pH = 5,4 **[B-2]**. Wykazano, że przekształcenie ibuprofenu w postać soli sprzężonej z estrem alkilowym aminokwasu wyraźnie poprawia parametr rozpuszczalności **[B-2, B-10]**. Wpływ budowy części kationowej soli na rozpuszczalność związków szeroko zbadano na przykładzie ibuprofenianów estrów izopropylowych aminokwasów. Rozpuszczalność ibuprofenianów estrów alkilowych aminokwasów była wyraźnie wyższa niż ibuprofenu. Przekształcenie leku w postać soli jest dobrze znaną techniką zwiększania rozpuszczalności leku w wodzie. Najwyższą rozpuszczalność w wodzie uzyskano dla ibuprofenianu estru izopropylowego L-lizyny [L-LysOiPr][IBU], dla którego rozpuszczalność była sześćdziesiąt sześć razy wyższa (w przeliczeniu na zawartość substancji czynnej) niż rozpuszczalność ibuprofenu, natomiast najniższą rozpuszczalnością charakteryzował się ibuprofenian estru izopropylowego L-fenyloalaniny [L-PheOiPr][IBU] z rozpuszczalnością cztery razy wyższą niż rozpuszczalność ibuprofenu. Zaobserwowano wyraźny związek pomiędzy polarnością łańcucha bocznego aminokwasu a rozpuszczalnością otrzymanej pochodnej **[B-10]**. Podobną zależność zaobserwowano dla rozpuszczalności w roztworze buforowym PBS (pH 7,4). Dla

wszystkich badanych związków rozpuszczalność w buforze PBS (pH 7,4) była wyraźnie wyższa niż w wodzie, z tym, że badania te prowadzono w wyższej temperaturze (32°C dla PBS (pH 7,4), 25°C dla wody). W tym przypadku najwyższą rozpuszczalność w PBS (pH 7,4) uzyskano również dla [L-LysOiPr][IBU] (jedenaście razy wyższą niż ibuprofenu), natomiast najniższą dla [L-PheOiPr][IBU] (dwa razy wyższą niż ibuprofenu) **[B-10]**. Zauważono również typową zależność między rozpuszczalnością a długością łańcucha bocznego aminokwasu: rozpuszczalność zmniejszała się wraz ze wzrostem długości łańcucha w przypadku pochodnych aminokwasów alifatycznych **[B-10]**. Analogiczną zależność zaobserwowano w przypadku zmiany długości łańcucha alkilowego w solach estrów alkilowych L-waliny. Im krótszy łańcuch alkilowy (czyli im wyższa polarność) tym wyższa rozpuszczalność otrzymanych pochodnych. Niższa rozpuszczalność dłuższych łańcuchów węglowodorowych była typowa i spowodowana słabszą solwatacją związku, co wynika z większych sił oddziaływań międzycząsteczkowych między gęściej upakowanymi cząsteczkami [57] **[B-2]**. Rozpuszczalność w buforze o pH 5,4 była niższa niż w buforze o pH 7,4. W buforze o pH 5,4 rozpuszczalność była od pięciu, dla [L-ValOHex][IBU], do dwudziestu ośmiu razy, dla [L-ValOEt][IBU], wyższa niż dla niezmodyfikowanego ibuprofenu. Stwierdzono, że rozpuszczalność otrzymanych pochodnych ibuprofenu w buforze o pH 7,4 była do siedmiu razy wyższa niż dla niemodyfikowanego ibuprofenu **[B-2]**. Obserwowany wzrost rozpuszczalności wraz ze wzrostem pH był typowy dla soli ibuprofenu i zgodny z tendencją dla ibuprofenianu sodu [58]. Ponadto wykazano, że rozgałęzienie łańcucha alkilowego estru wpływa na obniżenie rozpuszczalności związku **[B-2]**.

Współczynnik podziału oktanol-woda

Lipofilowość związków chemicznych jest kluczowym parametrem używanym do projektowania i przewidywaniu działania nowych leków, powinowactwa leków do układów biologicznych (płynów ustrojowych, równych warstw skóry), pozwala również na ocenę wpływu związku na środowisko naturalne, w tym określenie ryzyka bioakumulacji, przewidywanie toksyczności związku oraz jego stopnia sorpcji w glebie [59]. Dla nowych substancji aktywnych wyznaczenie tego parametru jest szczególnie ważne, ze względu na możliwość przewidzenia na jego podstawie losu leku w organizmie, dzięki wyznaczeniu biodostępności leku oraz profilu ADME (akronim pochodzący od kolejnych procesów, ang. *absorption*, *distribution*, *metabolism* i *excretion*, czyli wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm, usuwanie). Lipofilowość pozwala również przewidzieć możliwość wiązania się

leku z receptorem. Miarą powinowactwa związku do środowiska lipofilowego jest współczynnik podziału w układzie dwufazowym. Do wyznaczenia lipofilowości zastosowano wartości współczynnika podziału n-oktanol/woda (lub bufor PBS (pH = 5,4) lub PBS (pH =7,4)), wyrażonego jako log $P_{o/w}$. Parametr ten wyznaczono przy użyciu metody ekstrakcyjnej (ang. *shake flask*). Dowiedziono, że modyfikacja struktury ibuprofenu poprzez utworzenie jego soli z kationem estru alkilowego aminokwasu znacząco obniża współczynnik log $P_{o/w}$, a powinowactwo do warstwy wodnej zależy od pH **[B-2, B-5, B-10, B-13]**. Im niższe pH warstwy wodnej tym wyższa lipofilowość, co jest związane z zależnością rozpuszczalności od pH. Na przykład, log $P_{o/w}$ i log $P_{o/w}$ PBS (pH = 5,4) dla [L-ValOEt][IBU] był odpowiednio 2,5-krotnie i 1,5-krotnie niższe niż dla ibuprofenu (log $P_{o/w}$ = 2,415 i log $P_{o/w}$ PBS (pH = 5,4) = 3,192). Wartości log $P_{o/w}$ PBS (pH = 7,4) dla soli ibuprofenu wzrosły tylko nieznacznie wraz ze wzrostem łańcucha alkilowego w estrze, między 1,026 a 1,279 i były marginalnie niższe niż dla ibuprofenu (1,284), co może wskazywać na podobną jonizację kwasu i soli w tym pH **[B-2, B-5]**. Udowodniono, że lipofilowością związku można sterować poprzez wprowadzenie odpowiedniej długości łańcucha alkilowego estru oraz że im dłuższy podstawnik alkilowy tym wyższy parametr lipofilowości **[B-2, B-5]**. Wykazano, że zależność lipofilowości od rodzaju użytego do modyfikacji aminokwasu przedstawia się następująco: [GlyOiPr][IBU] < [L-AlaOiPr][IBU] < [L-SerOiPr][IBU] < [L-ThrOiPr][IBU] < [L-LysOiPr][IBU] < [L-ProOiPr][IBU] < $[L\text{-LysOiPr}][IBU]_2$ < [L-ValOiPr][IBU] < [L-LeuOiPr][IBU] < [L-CysOiPr][IBU] < $[L\text{-Asp}(OiPr)_2][IBU]$ < [L-MetOiPr][IBU] < [L-IleOiPr][IBU] < [L-PheOiPr][IBU] < IBU **[B-10]**. Przeprowadzone badania wykazały, że nie ma prostej zależności pomiędzy lipofilowością i przenikalnością przez skórę otrzymanych związków. Uzyskane wyniki pokazały, że korzystniejsze dla uzyskania większej przenikalności jest obniżenie lipofilowości wyjściowego NLPZ, najwyższe wartości przenikania otrzymano dla związków o wartości log P w zakresie 0,8 – 1,5.

Przenikalność substancji aktywnych przez skórę

W ramach niniejszego osiągnięcia kluczowym było opracowanie modyfikacji związków aktywnych w celu zwiększenia transportu substancji aktywnej przez skórę. Jak już przedstawiono we wprowadzeniu, ta droga podania leku charakteryzuje się większym bezpieczeństwem w stosowaniu w porównaniu do innych dróg ich podania, w tym najczęściej stosowanej drogi doustnej. W prezentowanych w ramach cyklu publikacyjnego pracach zaproponowano zastosowanie metody par jonowych jako sposobu zwiększenia przenikalności

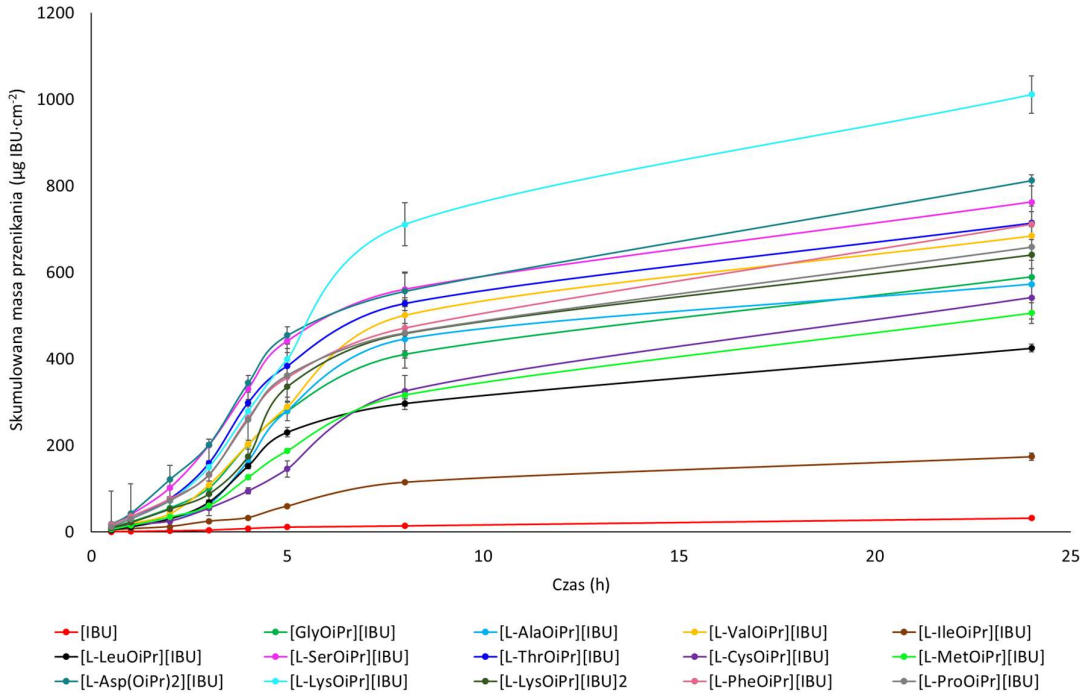
substancji aktywnych przez skórę. Metoda ta polega na połączeniu naładowanej cząsteczki z obdarzoną przeciwnym ładunkiem cząsteczką związku aktywnego, powodując tym samym tymczasową neutralizację ładunku. Między przeciwnie naładowanymi jonami występują siły kulombowskie. Pary jonowe z łatwością przenikają przez lipidy warstwy rogowej skóry, a następnie dysocjują w żywych warstwach naskórka, dzięki czemu możliwa jest aplikacja danego leku drogą transdermalną.

Zdolność do przenikania substancji aktywnych przez skórę jest ograniczana przede wszystkim przez transport substancji przez warstwę rogową naskórka, która stanowi lipofilową warstwę barierową skóry dla związków egzogennych. W przypadku leków przeciwzapalnych stosowanych miejscowo najczęściej preferowana jest szybsza i większa przenikalność. W celu określenia możliwości zastosowania otrzymanych modyfikacji strukturalnych ibuprofenu jako leków do stosowania na skórę przeprowadzono badania przenikalności substancji aktywnej *in vitro* przy użyciu dyfuzyjnych komór statycznych (komór Franza). Jako membranę półprzepuszczalną zastosowano syntetyczną membranę Strat-M™, skórę świńską lub ludzką. Badania te przeprowadzono we współpracy z Katedrą Chemii Kosmetycznej i Farmaceutycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

W publikacjach **[B-2, B-5]** przedstawiono wpływ długości łańcucha alkilowego estru oraz rodzaju użytego rozpuszczalnika substancji aktywnej. Jako rozpuszczalniki zastosowano 70% alkohole o różnej długości łańcucha tj. metanol, etanol i izopropanol **[B-5]**. Roztwory etanolowe są powszechnie stosowane w celu zwiększenia przenikalności leków przez skórę (promotor przenikania), a także jako współrozpuszczalnik zwiększający rozpuszczalność substancji aktywnej [10]. Pozostałe alkohole zostały wytypowane w celach porównawczych. Badania prowadzono przy użyciu różnego pH płynu akceptorowego (stanowiącego roztwory PBS o pH = 5,4, będącego odpowiednikiem zewnętrznych warstw skóry, oraz pH = 7,4 charakterystycznego dla głębszych warstw skóry oraz płynów ustrojowych) **[B-2, B-5]**. Na podstawie wyników badań nad przenikalnością przez skórę ibuprofenianów estrów alkilowych L-waliny z roztworów etanolowych do roztworu buforowego o pH 7,4 stwierdzono, że wszystkie otrzymane pochodne charakteryzowały się wyższą przenikalnością, wyrażoną w % zastosowanej dawki w przeliczeniu na substancję aktywną (ibuprofen) **[B-2]**. Najlepsze rezultaty uzyskano stosując do modyfikacji łańcuch izopropylowy **[B-2, B-5]**, dlatego do badań wpływu rodzaju aminokwasu na zdolność przenikania wytypowano sole estrów izopropylowych aminokwasów. W pracy **[B-5]** omówiono wpływ rodzaju rozpuszczalnika po stronie donorowej oraz pH warstwy akceptorowej na przenikalność ibuprofenu i jego

pochodnych. Biorąc pod uwagę ilość przeniknięty związku aktywnego najlepsze wyniki otrzymano stosując izopropanol. Zauważono, że przy pH 7,4 fazy akceptorowej różnice w przenikalności ibuprofenu i jego pochodnej są mniejsze, co jest związane z większą rozpuszczalnością ibuprofenu w tych warunkach. W kolejnym etapie badań określono wpływ rodzaju aminokwasu na przenikalność ibuprofenu jako substancji aktywnej.

Na rys. 4 przedstawiono profile przenikalności dla ibuprofenianów estrów izopropylowych różnych aminokwasów. Jak widać otrzymanie ibuprofenianów estrów izopropylowych aminokwasów wyraźnie poprawia przenikalność substancji aktywnej przez skórę **[B-10]**. Tym samym udowodniono, że postawiona hipoteza badawcza była słuszna.



Rysunek 4. Profile przenikania ibuprofenu i ibuprofenianów estrów izopropylowych aminokwasów **[B-10]**

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że przenikalność maleje w następującym szeregu: [L-LysOiPr][IBU] > [L-SerOiPr][IBU] > [L-ThrOiPr][IBU] > [L-Asp(OiPr)$_2$][IBU] > [L-ValOiPr][IBU] > [GlyOiPr][IBU] > [L-ProOiPr][IBU] > [L-PheOiPr][IBU] > [L-AlaOiPr][IBU] > [L-CysOiPr][IBU] > [L-MetOiPr][IBU] > [L-LeuOiPr][IBU] > [L-LysOiPr][IBU]$_2$ > [L-IleOiPr][IBU] > [IBU]. Wśród badanych pochodnych ibuprofenian estru izopropylowego L-lizyny [L-LysOiPr][IBU] przenikał w największym stopniu (16,5 razy bardziej niż niemodyfikowany ibuprofen) **[B-10]**. W badaniach udowodniono, że przekształcenie ibuprofenu w postać par jonowych o niższej

lipofilowości wpływa na zwiększenie przenikalności związku aktywnego **[B-2, B-5, B-10, B-13]**.

Akumulacja substancji aktywnych w skórze

Substancje aktywne mogą zarówno przenikać, jak i kumulować się w skórze. Niezbędne eksperymenty zostały przeprowadzone we współpracy z Katedrą Chemii Kosmetycznej i Farmaceutycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie **[B-2, B-5, B-10, B-13]**. W pracach **[B-2, B-5]** opisano wpływ długości łańcucha alkilowego kationu estru alkilowego. Wykazano, że najwyższą akumulację w skórze spośród badanych pochodnych posiadały te zawierające łańcuch C4 w grupie estrowej aminokwasu **[B-2, B-5]**. Ponadto przeprowadzone badania udowodniły, że wybór rozpuszczalnika, pH roztworu płynu akceptorowego oraz właściwości samego związku, takie jak rozpuszczalność czy lipofilowość, mają wpływ na akumulację substancji aktywnej w skórze **[B-2, B-5]**. Najwyższą akumulację w skórze zaobserwowano stosując izopropanol jako rozpuszczalnik. Stwierdzono również, że stosując ten rozpuszczalnik uzyskano najwyższe wyniki przenikalności substancji aktywnych przez skórę **[B-5]**. Tym samym wykazano, że izopropanol może być korzystnie stosowany w celu intensyfikacji przenikalności przez skórę i akumulacji w skórze substancji aktywnej. W pracach **[B-10, B-13]** opisano wpływ rodzaju aminokwasu na akumulację w skórze. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że wszystkie otrzymane pochodne kumulowały się w skórze. Najniższą wartość akumulacji spośród otrzymanych pochodnych ibuprofenu uzyskano dla [L-LysOiPr][IBU]$_2$ (3,3 razy wyższą niż ibuprofen), [L-Asp(OiPr)$_2$][IBU] i [L-SerOiPr][IBU] (3,5 razy wyższą niż ibuprofen). Natomiast najwyższą akumulację zaobserwowano dla [GlyOiPr][IBU] (6,7 razy wyższą niż ibuprofen), [L-IleOiPr][IBU] (5,5 razy wyższą niż ibuprofen) i [L-ThrOiPr][IBU] (5,3 razy wyższą niż ibuprofen) **[B-6]**. Wysoka kumulacja związków w skórze może pozwolić na zastosowanie tego typu modyfikacji w preparatach miejscowych o przedłużonym uwalnianiu.

Określenie cytotoksyczności i możliwości wiązania z wybranymi celami biologicznymi

Badania cytotoksyczności oraz możliwości wiązania z wybranymi celami biologicznymi ujęte w pracach **[B-1, B-3, B-4, B-11]** zostały przeprowadzone we współpracy z Instytutem Chemii Organicznej z Centrum Fitochemii Bułgarskiej Akademii Nauk.

Udowodniono, że otrzymane sole estrów alkilowych aminokwasów nie wykazują zwiększonej toksyczności wobec wybranych linii komórkowych w porównaniu do

niemodyfikowanego NLPZ **[B-1, B-3, B-11]**. Stwierdzono, że ibuprofeniany estrów alkilowych aminokwasów [AAOR][IBU] nie wykazały znaczącego toksycznego wpływu na linie komórkową keratynocytów człowieka (HaCaT) i mysich fibroblastów 3T3. Oszacowane wartości IC_{50} dla obu linii komórkowych po 24 godzinach były w zakresie milimolowym, analogicznie jak dla niemodyfikowanego ibuprofenu. Co ciekawe, [AAOR][IBU] wykazywały niższą cytotoksyczność wobec komórek HaCaT w porównaniu z ibuprofenem. Za wyjątkiem ibuprofenianu estru etylowego L-leucyny [LeuOEt][IBU], wszystkie pochodne wykazywały nieznacznie zwiększoną toksyczność wobec komórek 3T3 niż niemodyfikowany ibuprofen **[B-11]**. Wszystkie badane ketoprofeniany i naprokseniany estrów alkilowych aminokwasów były bezpieczne w zakresie badanych stężeń dla mysich makrofagów (linia komórkowa RAW 264.7) **[B-1, B-3]**.

Badania cytotoksyczności i ocena termodynamiki procesu wiązania ibuprofenianów estrów alkilowych aminokwasów z albuminą surowicy bydlęcej są w tym samym zakresie co dla ibuprofenu, co sugeruje podobny profil farmakokinetyczny otrzymanych pochodnych. Niewielkie różnice w stechiometrii wiązania i stałych powinowactwa do BSA w obrębie serii pochodnych są prawdopodobnie spowodowane wiązaniem kationów korzystnie z innym miejscem wiązania lub inną skutecznością oddziaływań w obrębie tego samego miejsca wiązania **[B-6]**. Wykazano ponadto silną interakcję otrzymanych ketoprofenianów estrów alkilowych aminokwasów z BSA i HSA **[B-1, B-4].** Ustalono, że otrzymane sole mają podobny wpływ na stabilność termiczną białek jak macierzysta cząsteczka ketoprofenu. Tym samym potwierdzono podobny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny ketoprofenu i jego soli **[B-1, B-4].** Potwierdzono również zdolność wiązania naproksenianów estrów alkilowych aminokwasów z BSA. Parametry wiązania i stechiometria [AAE][NAP] z albuminą surowicy bydlęcej mieszczą się w zakresie szacowanym dla macierzystego naproksenu. Jedynie naproksenian estru izopropylowego L-waliny charakteryzuje się o około jeden rząd wielkości niższym powinowactwem do BSA, co sugeruje szybszą dyfuzję w układzie krążenia niż naproksenu i innych pochodnych, a co za tym idzie szybsze dotarcie do miejsca działania **[B-3]**. Tym samym wykazano wysoki potencjał aplikacyjny i bezpieczeństwo stosowania otrzymanych pochodnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Opracowanie formulacji farmaceutycznych do stosowania na skórę zawierających pochodne ibuprofenu i estrów alkilowych aminokwasów

Postać półstała

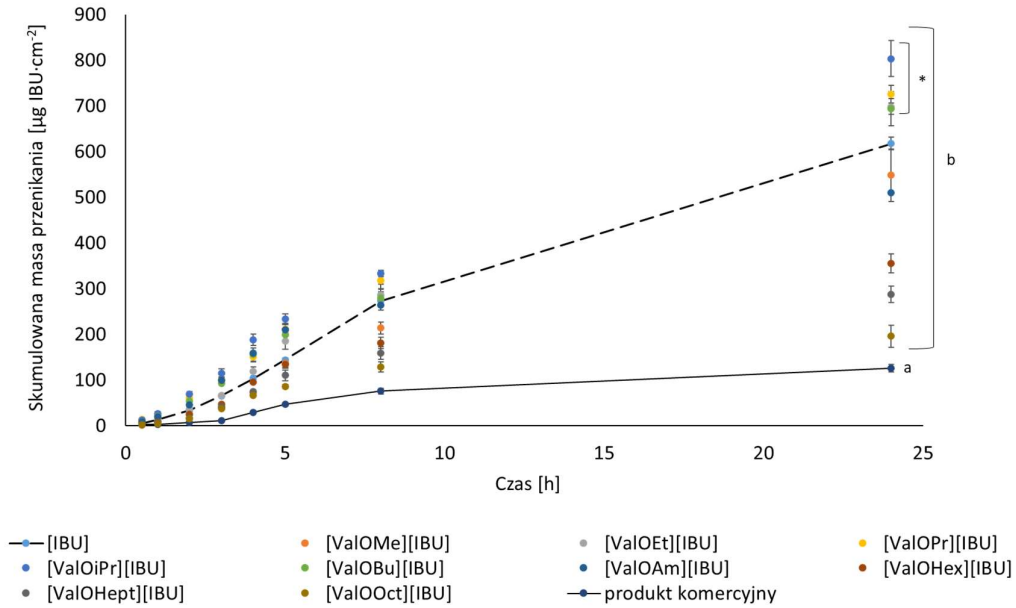
Oprócz właściwości fizykochemicznych związku, istotny wpływ na zdolność przenikania przez *stratum corneum* wywiera rodzaj podłoża farmaceutycznego. Składniki formulacji odpowiadają za właściwości fizykochemiczne postaci farmaceutycznej oraz wpływają na zdolność penetracyjną danej substancji. Zaproponowane w ramach przedstawionego osiągnięcia zastosowanie produktów modyfikacji ibuprofenu estrami aminokwasów w celu otrzymania kompozycji farmaceutycznej jest rozwiązaniem innowacyjnym. W źródłach literaturowych nie znaleziono żadnych informacji o możliwościach formułowania pochodnych ibuprofenu.

Zbadano możliwość tworzenia formulacji z dwoma dostępnymi komercyjnie, nowoczesnymi podłożami farmaceutycznymi – Pentravan® **[B-8]** oraz Celugel® **[B-9]**. Pierwsze zastosowane podłoże liposomalne - Pentravan® jest podłożem emulsyjnym typu olej w wodzie (o/w). Przed rozpoczęciem prac istniały zaledwie nieliczne materiały źródłowe wskazujące na możliwość zastosowania tego podłoża jako nośnika substancji czynnych w terapii przeciwbólowej. Zastosowanie wspomnianego podłoża, ze względu na jego unikatowy skład, może wywierać działanie łagodzące, nawilżające i ochronne **[B-8]**. Drugim zastosowanym w badaniach podłożem było podłoże posiadające postać żelu hydrofilowego – Celugel® **[B-9]**. Oczekiwano, że podłoże wybrane do badań będzie miało wpływ na przenikalność substancji aktywnej. Ponadto spodziewano się otrzymać preparaty o zwiększonej przenikalności leku przez skórę.

Jak wiadomo wybór i zastosowanie właściwego podłoża jest kluczowe dla stopnia wchłaniania i skuteczności terapeutycznej leku. Idealne podłoże farmaceutyczne powinno spełniać następujące warunki: posiadać odpowiednią konsystencję; łatwo mieszać się ze środkami działającymi leczniczo; utrzymywać substancję czynną w stałym rozproszeniu; nie reagować z lekiem i innymi substancjami pomocniczymi bądź czynnikami zewnętrznymi; nie powodować uczuleń ani podrażnień skóry lub błon śluzowych, nawet jeśli mają one charakter krótkotrwały; nie ulegać szybkiemu rozkładowi. Zarówno w przypadku zastosowania podłoża Pentravan® **[B-8]**, jak i Celugel® **[B-9]** otrzymano formulacje spełniające ww. wymogi. W badaniach zastosowano ibuprofen i ibuprofeniany estrów alkilowych L-waliny, które zostały otrzymane w ramach poprzednich prac **[B-2, B-5, B-14]**. Ponadto otrzymane wyniki porównano z komercyjnie dostępną emulsją **[B-8]** lub żelem **[B-9]**. Ponadto zbadano zdolność

przenikania substancji aktywnej z podłoża. W badaniach zastosowano skórę ludzką oraz półprzepuszczalną sztuczną membranę typu Strat-M®. Wykazano, że badania przy użyciu modelu dyfuzji przezskórnej Strat-M® może być alternatywą dla ludzkiej skóry w badaniach przenikania leków przez skórę **[B-8, B-9]**.

Przeprowadzone badania wykazały, że Pentravan® może być doskonałym nośnikiem leków przeciwzapalnych, takich jak ibuprofen. W porównaniu z innymi preparatami dostępnymi na rynku, Pentravan® był w stanie dostarczyć wyższy poziom substancji aktywnej niż komercyjny preparat w postaci kremu na bazie trójglicerydów nasyconych kwasów tłuszczowych, monostearynianu glicerolu, monostearynianu makrogolo-30-glicerolu, monostearynianu makrogolo-100-glicerolu oraz glikolu propylenowego. Ponadto znacznie większą przenikalność uzyskano stosując wybrane modyfikacje substancji czynnej, takie jak [L-ValOPr][IBU], [L-ValOiPr][IBU], [L-ValOBu][IBU] i [L-ValOAm][IBU]. Związki te przenikały lepiej niż wyjściowy ibuprofen **[B-8]**. Na rys. 5 porównano profile przenikania ibuprofenu i jego pochodnych z podłoża Pentravan® oraz ibuprofenu z preparatu komercyjnego.

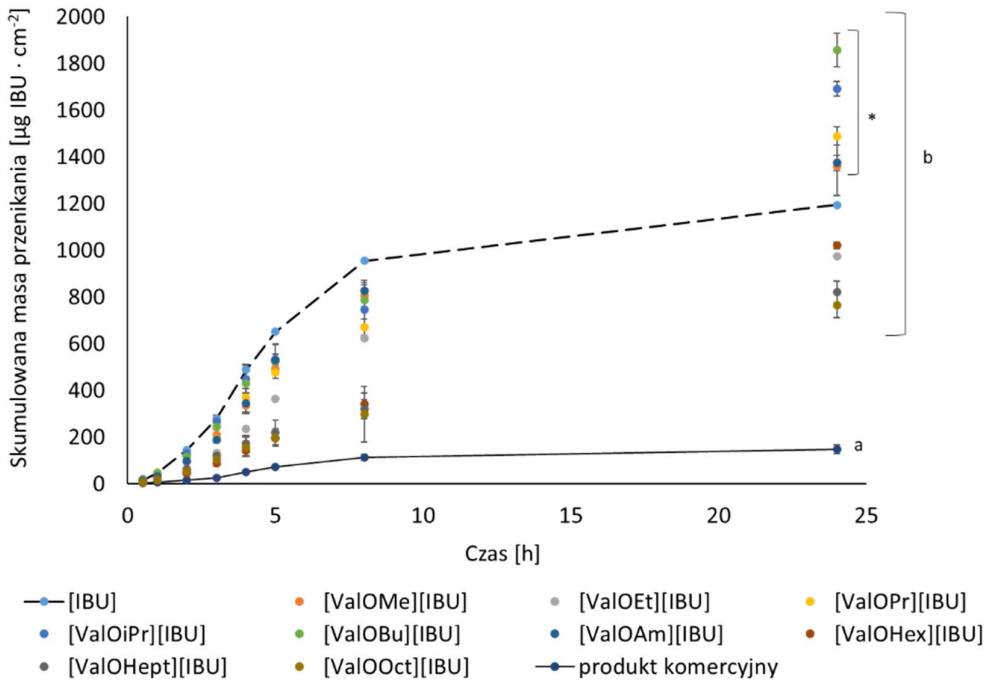


Rysunek 5. Profile przenikania przez skórę ibuprofenu i ibuprofenianów estrów alkilowych L-waliny z preparatów na bazie Pentravan® oraz z preparatu komercyjnego **[B-8]**

Stwierdzono, że zastosowanie nośników transdermalnych ze zmodyfikowaną cząsteczką leku może być doskonałą metodą zwiększenia przenikalności i uzyskania szybszego efektu terapeutycznego, a także metodą uzupełnienia działania ibuprofenu o działanie przypisane aminokwasom.

W kolejnej pracy **[B-9]** badano wpływ zmian struktury ibuprofenu na jego przenikalność z preparatów hydrożelowych, a uzyskane wyniki porównano z komercyjnym preparatem zawierającym ibuprofen w badanej dawce. Badania wykazały, że Celugel® może być bardzo dobrym nośnikiem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak ibuprofen i może być z powodzeniem wykorzystany w preparatach stosowanych na skórę. W porównaniu z preparatem handlowym hydrożele zawierające zarówno ibuprofen, jak i jego pochodne wykazywały większą przenikalność substancji czynnej. Ponadto wykazano, że przenikalność przez skórę niektórych soli estrów alkilowych L-waliny była znacznie wyższa niż niezmodyfikowanego ibuprofenu. Najlepsze wyniki uzyskano w przypadku połączenia ibuprofenu z [L-ValOiPr], [L-ValOPr] i [L-ValOBu] **[B-9]**. Uzyskane wyniki były potwierdzeniem dla wyników otrzymanych w przypadku zastosowania podłoża Pentravan®. W przypadku podłoża hydrofilowego uzyskano nieco niższe wartości niż dla podłoża liposomalnego. Tym samym wykazano, że tego typu podłoże jest bardzo atrakcyjnym podłożem do stosowania w technologii postaci leku.

Na rys. 6 porównano profile przenikania ibuprofenu i jego pochodnych z podłoża Celugel® oraz z preparatu komercyjnego w postaci żelu na bazie alkoholu izopropylowego, 2,2-dimetylo-4-hydroksymetylo-1,3-dioksalanu, poloksameru 407 oraz trójglicerydów nasyconych kwasów tłuszczowych.



Rysunek 6. Profile przenikania przez skórę ibuprofenu i ibuprofenianów estrów alkilowych L-waliny z preparatów na bazie Celugel® oraz z preparatu komercyjnego **[B-9]**

W obu preparatach komercyjnych stosowanych w badaniach porównawczych producenci zastosowali dodatkowe promotory przenikania substancji aktywnej przez skórę, były to w obu przypadkach olejki eteryczne – olejek lawendowy i pomarańczowy, ze względu na wysoką zawartość terpenów. W porównaniu do uzyskanych formulacji, w których nie stosowano dodatkowych promotorów przenikania, wzmocnienie transportu leku przez skórę uzyskano w wyniku zmian w strukturze leku.

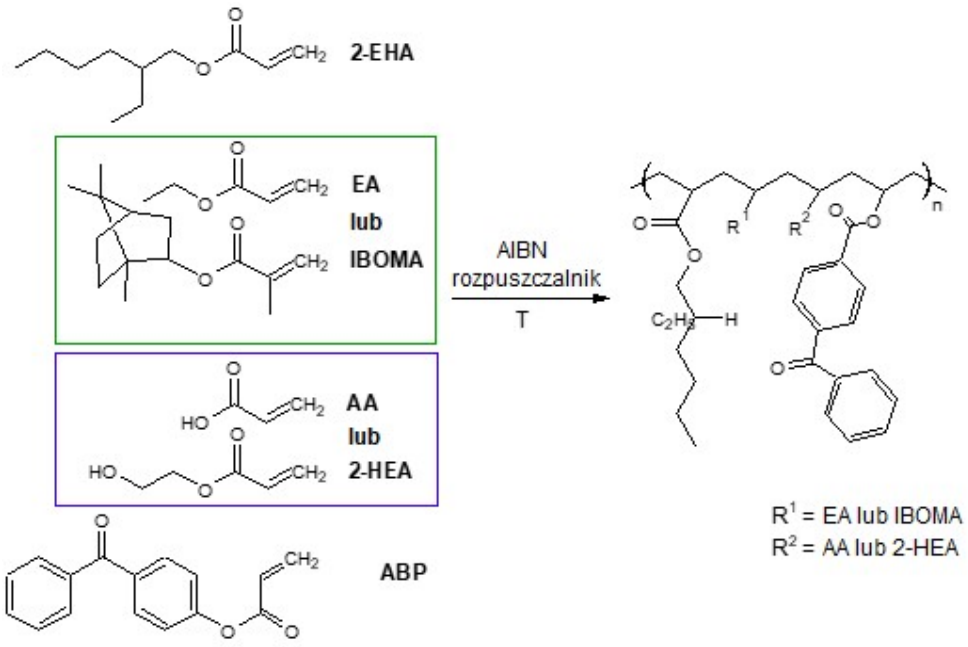
W wyniku prac otrzymano, tak jak zakładano, formulacje o zwiększonej przenikalności substancji czynnej przez skórę, zarówno w porównaniu do preparatów komercyjnych, jak i analogicznych formulacji zawierających niemodyfikowany ibuprofen. Wykazano, że przenikalnością związku aktywnego przez skórę można sterować poprzez zmiany strukturalne substancji czynnej, jak i odpowiedni dobór podłoża formulacyjnego. Ustalono, że w celu otrzymania leków o zwiększonej przenikalności przez skórę najkorzystniej łączyć ze sobą różne metody zwiększenia przenikalności, w tym zastosowanie modyfikacji cząsteczki leku oraz dobór odpowiedniej postaci leku.

Postać stała

W ramach tej części badań zastosowano różne nośniki leków w celu opracowania stałej postaci leku do stosowania na skórę. Koncepcja zakładała zastosowanie jako nośników substancji aktywnej klejów medycznych oraz celulozy bakteryjnej **[B-6, B-7, B-11, B-13]**.

Kleje do zastosowań w medycynie

Celem badania było określenie możliwości zastosowania fotoreaktywnych kopolimerów akrylanowych jako nośników leków w plastrach medycznych oraz wytworzenie postaci plastra medycznego. W badaniach zastosowano cztery kopolimery akrylanowe z wbudowanym fotoinicjatorem (rys. 7). Proces polimeryzacji wolnorodnikowej monomerów akrylanowych prowadzono metodą w roztworze. W pracach **[B-7, B-13]** opisano syntezy kopolimerów akrylanowych, w których zastosowano akrylan 2-etyloheksylu jako monomer obniżający temperaturę zeszklenia T_g, akrylan etylu lub akrylan izobornylu (biomonomer) jako monomery zwiększające T_g oraz kwas akrylowy lub akrylan hydroksyetylu jako monomery z grupami funkcyjnymi. Na uwagę zasługuje w szczególności otrzymanie kopolimerów akrylanowych z biomonomerami do zastosowania jako kleje fotosieciowane z wbudowanym fotoinicjatorem do zastosowań medycznych.



Rysunek 7. Schemat syntezy kopolimerów akrylowych

Główną innowacyjnością tej części badań było zastosowanie do produkcji plastrów leczniczych klejów zawierających biokomponenty. W wyniku przeprowadzonych testów opracowano plaster medyczny zawierający ibuprofen oraz zbadano jego przenikalność przez skórę świńską w badaniu *in vitro*. Wykazano, że warstwy klejowe w plastrach, w których matrycą adhezyjną były fotoreaktywne kopolimery poliakrylanowe, mają wyższą kohezję niż warstwa klejowa plastra komercyjnego. Ponadto modyfikacja kopolimerów metakrylanem izobornylu spowodowała poprawę adhezji i przyczepności. W szczególności potwierdzono, że otrzymane kleje wykazują kompatybilność z substancją aktywną **[B-7, B-13]**.

Systemy transdermalne zawierające jako substancję aktywną ibuprofeniany estrów alkilowych aminokwasów

Kolejnym etapem badań było zastosowanie otrzymanych modyfikacji ibuprofenu w gotowej postaci leku – plastrze medycznym. Opracowano dwanaście plastrów transdermalnych zawierających ibuprofen, ibuprofenian sodu oraz ibuprofeniany estrów izopropylowych następujących aminokwasów: glicyny, L-alaniny, L-waliny, L-seryny, L-treoniny, kwasu L-asparaginowego, L-lizyny, L-fenyloalaniny i L-proliny. W badaniach zastosowano komercyjny klej poliakrylanowy DURO-TAK 378-2054. W wyniku prac wykazano, że większość otrzymanych plastrów charakteryzuje się dobrymi właściwościami

samoprzylepnymi, stabilnością podczas użytkowania i przechowywania oraz że nie dochodzi do interakcji pomiędzy substancją czynną a klejem. Wykazano również, że zarówno NLPZ, jak i produkty modyfikacji estrami aminokwasów wykazują stabilność w tej postaci farmaceutycznej. Wykazano, że przenikalność przez skórę ibuprofenu z wytworzonych plastów jest porównywalna do wartości uzyskanych dla plastrów komercyjnych zawierających analogiczną substancję czynną. W przypadku zastosowania, jako substancji aktywnej, opracowanych modyfikacji uzyskano zwiększoną przenikalność ibuprofenu od 2,3 do nawet 6,4 razy **[B-12]**.

Opracowany w ramach badań kopolimer akrylanowy, na bazie akrylanu 2-etyloheksylu jako monomeru obniżającego T_g, akrylanu izobornylu (biomonomeru) jako monomeru zwiększającego T_g oraz kwasu akrylowego jako monomeru z grupami funkcyjnymi oraz 4-akryloilooksybenzofenonem (ABP), jako fotoinicjatora, zastosowano do otrzymania plastrów medycznych zawierających ibuprofen, ibuprofenian sodu i ibuprofeniany estrów propylowych aminokwasów. W ramach niniejszych badań wykazano, że ibuprofeniany estrów propylowych L-histydyny, L-fenyloalaniny, L-tyrozyny i L-tryptofanu mogą być z powodzeniem stosowane jako substancje czynne w plastrach transdermalnych na bazie biokomponentów. Niniejsza praca przedstawiała kompleksowe podejście do zwiększenia transportu leków przez skórę, warunkowane modyfikacją substancji aktywnej oraz opracowaniem odpowiedniej formulacji **[B-13]**. Nowatorskim aspektem tej części badań było użycie do produkcji plastrów leczniczych klejów zawierających biokomponenty oraz zastosowanie jako substancji aktywnej modyfikacji ibuprofenu w postaci soli estru aminokwasowego.

Systemy transdermalne zawierające celulozę bakteryjną jako nośnik leków

W kolejnej publikacji przedstawiono wyniki zastosowania celulozy bakteryjnej jako nośnika dla transportu ibuprofenu i jego pochodnych przez skórę. W badaniach wykorzystano dwie sole estrów izopropylowych aminokwasów takich jak L-walina i L-leucyna. Wszystkie otrzymane w wyniku badań membrany zostały w pełni scharakteryzowane – określono morfologię ich powierzchni, właściwości mechaniczne przy rozciąganiu, wykonano testy uwalniania substancji aktywnej z postaci leku oraz przenikania przez skórę. W pracy udowodniono po raz kolejny, że otrzymane modyfikacje strukturalne zwiększają przenikalność ibuprofenu przez skórę oraz nadają się do komponowania w różnych postaciach leku.

Wykazano, że otrzymane membrany na bazie celulozy bakteryjnej mogą służyć jako nośniki do transportu leków, a ich wytwarzanie oraz aplikacja należą do bardzo prostych **[B-6]**.

Podsumowanie – najważniejsze osiągnięcia i elementy nowości naukowej

W mojej pracy badawczej, poświęconej modyfikacji związków aktywnych w celu zwiększenia transportu substancji aktywnych przez skórę, opracowałam wydajne metody syntezy i określiłam szereg właściwości fizykochemicznych różnych ibuprofenianów estrów alkilowych aminokwasów. Dużą uwagę poświęciłam wyznaczeniu wpływu struktury kationu na poszczególne właściwości. Uzyskałam poprawę właściwości takich jak rozpuszczalność, czy lipofilowość, nie tracąc przy tym aktywności farmaceutycznej anionu, co potwierdziły badania cytotoksyczności i parametry wiązania termodynamicznego związków z albuminą wołową i ludzką oraz badania wpływu związków na stabilność termiczną białek. Prezentowana koncepcja modyfikacji strukturalnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych opartych na aminokwasach dowodzi, że poprzez odpowiedni dobór aminokwasu i alkoholu do syntezy kationu związku możliwe jest otrzymanie substancji aktywnych o pożądanych właściwościach fizykochemicznych, niskiej cytotoksyczności oraz przede wszystkim zwiększonej przenikalności przez *stratum corneum*. Ponadto zastosowanie w syntezach związków naturalnych, jakimi są aminokwasy pozwoliło wzbogacić substancje aktywne o dodatkowe działanie wynikające z zastosowania pochodnej aminokwasu. Ważnym osiągnięciem było sprawdzenie możliwości zastosowania otrzymanych związków jako substancji aktywnych do sporządzenia formulacji farmaceutycznych do stosowania na skórę. Opracowano technologię wytwarzania kopolimeru poliakrylanowego stanowiącego warstwę klejową plastra medycznego na bazie biokomponentów oraz sposób wytwarzania plastra medycznego.

Bardzo istotne w mojej pracy naukowej jest praktyczne zastosowanie prowadzonych przeze mnie badań, ich użyteczność dla społeczeństwa i środowiska. Prowadzone przeze mnie badania pozwoliły na opracowanie nowych związków i materiałów możliwych do praktycznego zastosowania w przemyśle farmaceutycznym.

Najważniejsze osiągnięcia naukowe, będące wynikiem prowadzonych przeze mnie prac badawczych obejmują:

- Wykazanie możliwości syntezy projektowalnych modyfikacji strukturalnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ibuprofenu, ketoprofenu, naproksenu), w postaci par jonowych, w których NLPZ stanowił anion, a kation wybrano w taki

sposób, aby możliwe było sterowanie właściwościami związku. Kation zapewniał również dodatkową funkcję i posiadał aktywność biologiczną, dzięki czemu otrzymano związki dwufunkcyjne. Ponadto opracowanoo efektywne metody syntezy i oczyszczania tych związków **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13÷B-15, B-17, B-19]**.

- Potwierdzenie struktur otrzymanych związków za pomocą technik spektralnych (UV, FT-IR, NMR) oraz analizy elementarnej – identyfikacja nowych związków **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13÷B-15, B-17, B-19]**.
- Określenie właściwości fizykochemicznych otrzymanych modyfikacji strukturalnych NLPZ – charakterystyka nowych związków oraz wyznaczenie wpływu elementów struktury związków na te właściwości **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13]**.
- Wykazanie elastyczności w projektowaniu właściwości otrzymanych związków, w tym rozpuszczalności i lipofilowości poprzez odpowiedni dobór aminokwasów i alkoholi do syntezy kationu **[B-1÷B-3, B-5, B-6, B-10, B-11, B-13]**.
- Wykazanie zachowania aktywności farmakologicznej jonu macierzystego w otrzymanych pochodnych **[B-1, B-3, B-4, B-11]**.
- Wykazanie niskiej toksyczności wobec wybranych linii komórkowych **[B-1, B-3, B-4, B-11]**.
- Dowiedzenie, że w wyniku zastosowania odpowiedniej modyfikacji strukturalnej związku oraz wyboru odpowiednich komponentów formulacji farmaceutycznej można stworzyć leki o zwiększonej przenikalności substancji aktywnej **[B-7, B-9, B-12, B-13]**.
- Otrzymanie kopolimerów na bazie biokomponentów do zastosowań medycznych (w szczególności do wytworzenia warstwy klejowej plastrów medycznych) **[B-7, B-13]**.
- Wytworzenie plastrów medycznych zawierających otrzymane modyfikacje strukturalne ibuprofenu **[B-12, B-13]**.
- Zastosowanie celulozy bakteryjnej jako skutecznego nośnika ibuprofenu i ibuprofenianów estrów alkilowych aminokwasów **[B-6]**.

Wyniki zaprezentowanych badań mogą stanowić rozwiązanie wielu problemów, jakie niesie stosowanie dużych ilości NLPZ przez społeczeństwo. Wymienić należy w szczególności obniżenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych NPLZ poprzez przekształcenie ibuprofenu, naproksenu lub ketoprofenu w postać par jonowych. Działanie to zmienia charakter leku (na mniej kwasowy), jak również zwiększa biodostępność leku, dzięki czemu istnieje

możliwość redukcji efektywnej dawki leku. Ponadto działanie leku może zostać wzbogacone o działanie przypisywane aminokwasom.

Wyniki prezentowanych prac stanowią kompleksowe podejście do problemu niskiej przenikalności substancji aktywnej przez skórę i stworzenie wielokierunkowej możliwości rozwiązania problemu. Warto podkreślić, że są to interdyscyplinarne prace mające charakter użytkowy.

D. Inne pozycje związane z tematem rozprawy habilitacyjnej nieujęte w cyklu omówionych prac

W swoim dorobku posiadam ponadto 3 publikacje, 1 patent oraz 6 zgłoszeń patentowych, które są związane z tematem rozprawy habilitacyjnej, a nie zostały ujęte w cyklu omówionych prac. Prace związane są w szczególności z opracowaniem modyfikacji strukturalnych różnych leków, w tym naproksenu, ibuprofenu i kwasu salicylowego oraz opracowaniem stałej postaci leku, w tym produkcją klejów do zastosowań w medycynie.

Publikacje

[D-1] E. Makuch, P. Ossowicz-Rupniewska*, J. Klebeko, E. Janus, Biodegradation of L-valine alkyl ester ibuprofenates by bacterial cultures, *Materials*, **2021**, 14(12), 3180.
DOI: 10.3390/ma14123180

IF_{2021}: 3,748 **IF_5: 4,042** **punkty MEiN = 140 pkt**

* autor korespondencyjny

[D-2] E. Świątek, P. Ossowicz-Rupniewska*, E. Janus, A. Nowak, P. Sobolewski, W. Duchnik, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, Novel naproxen salts with increased skin permeability, *Pharmaceutics*, **2021**, 13(12), 2110.
DOI: 10.3390/pharmaceutics13122110

IF_{2021}: 6,525 **IF_5: 7,227** **punkty MEiN = 100 pkt**

* autor korespondencyjny

[D-3] J. Klebeko, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Świątek, J. Szachnowska, E. Janus, S.G. Taneva, E. Krachmarova, M. Guncheva, Salicylic Acid as Ionic Liquid Formulation

May Have Enhanced Potency to Treat Some Chronic Skin Disease, *Molecules*, **2022**, 27(1), 216.

DOI: 10.3390/molecules27010216

IF_{2021}: 4,927 **IF_5: 5,110** **punkty MEiN = 140 pkt**

[D-4] J. Klebeko, O. Krüger, M. Dubicki, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Janus, Isopropyl Amino Acid Esters Ionic Liquids as Vehicles for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Potential Topical Drug Delivery Systems with Antimicrobial Activity, *International Journal of Molecular Sciences*, **2022**, 23, 13863.

DOI: 10.3390/ijms232213863

IF_{2022}: 6,208 **IF_5: 6,628** **punkty MEiN = 140 pkt**

ΣIF = 21,408 **ΣIF_5: 23,007** **Σpunkty MEiN = 520 pkt**

Patenty:

[D-5] P. Ossowicz, E. Janus, J. Klebeko, Organiczna sól kwasu salicylowego i sposób wytwarzania organicznej soli kwasu salicylowego, nr patentu: PL 236161, data udzielenia patentu: 25.08.2020 *(45% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

Σpunkty MEiN = 75 pkt

Zgłoszenia patentowe:

[D-6] P. Ossowicz, E. Janus, E. Świątek, Aminokwasowa pochodna niesteroidowego leku przeciwzapalnego i sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej niesteroidowego leku przeciwzapalnego, Nr ewid. 46-19, nr zgł. 432085, data zgłoszenia 05.12.2019 *(40% POR)*

[D-7] E. Janus, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Świątek, Pochodna naproksenu i sposób wytwarzania pochodnej naproksenu, Nr ewid. 30-21, nr zgł. 438192, data zgłoszenia 18.06.2021 *(40% POR)*

[D-8] P. Ossowicz-Rupniewska, J. Klebeko, E. Świątek, E. Janus, Aminokwasowa pochodna ibuprofenu i sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej ibuprofenu, Nr ewid. 31-21, nr zgł. 438193, data zgłoszenia 18.06.2021 *(50% POR)*

[D-9] P. Ossowicz-Rupniewska, P. Bednarczyk, M. Nowak, Sposób wytwarzania kopolimeru poliakrylanowego stanowiącego warstwę klejową plastra transdermalnego i sposób wytwarzania plastra transdermalnego, Nr ewid. 25-21, nr zgł. 438266, data zgłoszenia 25.06.2021 *(45% POR)*

[D-10] E. Janus, P. Ossowicz-Rupniewska, J. Klebeko, E. Świątek, Naproksenian estru alkilowego aminokwasu i sposób wytwarzania naproksenianu estru alkilowego aminokwasu, Nr ewid. 49-21, nr zgł. 439049, data zgłoszenia 28.09.2021 *(30% POR)*

[D-11] P. Ossowicz-Rupniewska, P. Bednarczyk, M. Nowak, J. Klebeko, E. Świątek, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, Plaster transdermentalny i sposób wytwarzania plastra transdermalnego, Nr ewid. 19-22, nr zgł. 441307, data zgłoszenia 30.05.2022 *(45% POR)*

E. Plany badawcze

Zamierzam kontynuować badania nad zwiększeniem transportu leków przez skórę. W ramach realizowanego projektu LIDER planuję przeprowadzić modyfikacje strukturalne ibuprofenu wykorzystując do tego alkohole wielowodorotlenowe, w tym cukrole (w szczególności glikol, glicerol, oraz erytrytol, ksylitol, mannitol czy sorbitol). Związki tego typu nie zostały dotychczas opisane w literaturze. Wszystkie otrzymane związki zostaną w pełni scharakteryzowane, określone zostaną ich właściwości fizykochemiczne, w tym w szczególności współczynnik podziału, cytotoksyczność, przenikalność przez membrany (naturalne i sztuczne), akumulacja w skórze i działanie drażniące na skórę. Potwierdzona zostanie również aktywność otrzymanych ibuprofenianów wobec cyklooksygenazy. Na tej podstawie zostaną wytypowane najlepsze substancje aktywne do zastosowania w opracowanych równorzędnie postaciach farmaceutycznych. Jednocześnie prowadzone będą badania nad możliwościami zastosowania ibuprofenianów estrów alkilowych aminokwasów w różnego typu formulacjach na bazie różnych komponentów. W tym celu przeprowadzone zostaną próby połączenia związków z poszczególnymi składnikami kompozycji postaci farmaceutycznej w celu wyeliminowania niezgodności oraz badania rozpuszczalności związków w tych składnikach. Następnie opracowane zostaną gotowe formy leku do stosowania na skórę.

Zdobytą do tej pory wiedzę i doświadczenie planuję wykorzystać w badaniach nad innymi substancjami leczniczymi oraz poszukiwaniem nowych metod zwiększania transportu

substancji aktywnej przez skórę. Rozpoczęto już nawet próby wykorzystania do tego celu pola elektromagnetycznego. Ważnym etapem są w tym wypadku planowane badania wpływu zależności lek-formulacja-pole na zjawisko przenikalności substancji aktywnej. W ramach badań planuje się wyznaczyć korelacje między budową, właściwościami substancji aktywnej, rodzajem i właściwościami podłoża oraz wpływem rodzaju pola elekromagnetycznego na przenikalność związku. W szczególności wyznaczony zostanie wpływ wiązania lek-nośnik na zjawisko przenikalności w obecności pola elektromagnetycznego. Badania te będą realizowane poprzez wprowadzanie odpowiednich modyfikacji strukturalnych substancji aktywnej, modyfikacji chemicznej nośnika leku (modelowym nośnikiem będzie celuloza bakteryjna). Otrzymane transdermalne systemy terapeutyczne wspomagane działaniem pola będą mogły być w przyszłości wykorzystane jako uniwersalne systemy dozowania różnych leków.

Planuję również rozszerzyć badania nad modyfikacjami strukturalnymi różnych związków aktywnych w celu poprawy ich biodostępności, niezależnie od drogi podania.

Literatura

[1] Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2007;115:1634–42. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424.

[2] Samborski W, Sikorska D, Niklas A, Tykarski A. NLPZ a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne — algorytm wyboru. Forum Reumatologiczne 2018;4:143–51. https://doi.org/DOI: 10.5603/FR.2018.0001.

[3] Mehta N, Aggarwal S, Thareja S. Synthesis, pharmacological and toxicological evaluation of amide derivatives of ibuprofen. International Journal of ChemTech Research 2010;2:233–8.

[4] Redasani VK, Bari SB. Synthesis and evaluation of mutual prodrugs of ibuprofen with menthol, thymol and eugenol. European Journal of Medicinal Chemistry 2012;56:134–8. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.08.030.

[5] Theodosis-Nobelos P, Tziona P, Poptsis A, Athanasekou C, Kourounakis PN, Rekka EA. Novel polyfunctional esters of ibuprofen and ketoprofen with hypolipidemic, lipoxygenase inhibitory and enhanced anti-inflammatory activity. Med Chem Res 2017;26:461–72. https://doi.org/10.1007/s00044-016-1767-8.

[6] Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. Clin Pharmacol Ther 1986;40:1–7. https://doi.org/10.1038/clpt.1986.129.

[7] Levis KA, Lane ME, Corrigan OI. Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. International Journal of Pharmaceutics 2003;253:49–59. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00645-2.

[8] Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen**This paper reflects the scientific opinion of the authors and not the policies of regulating agencies. Journal of Pharmaceutical Sciences 2005;94:2121–31. https://doi.org/10.1002/jps.20444.

[9] Shaw LR, Irwin WJ, Grattan TJ, Conway BR. The Effect of Selected Water-Soluble Excipients on the Dissolution of Paracetamol and Ibuprofen. Drug Development and Industrial Pharmacy 2005;31:515–25. https://doi.org/10.1080/03639040500215784.
[10] Watkinson RM, Herkenne C, Guy RH, Hadgraft J, Oliveira G, Lane ME. Influence of Ethanol on the Solubility, Ionization and Permeation Characteristics of Ibuprofen in Silicone and Human Skin. Skin Pharmacol Physiol 2009;22:15–21. https://doi.org/10.1159/000183922.
[11] Bustamante P, Peña MA, Barra J. The modified extended Hansen method to determine partial solubility parameters of drugs containing a single hydrogen bonding group and their sodium derivatives: benzoic acid/Na and ibuprofen/Na. International Journal of Pharmaceutics 2000;194:117–24. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00374-9.
[12] Schleier P, Prochnau A, Schmidt-Westhausen AM, Peters H, Becker J, Latz T, et al. Ibuprofen sodium dihydrate, an ibuprofen formulation with improved absorption characteristics, provides faster and greater pain relief than ibuprofen acid. CP 2007;45:89–97. https://doi.org/10.5414/CPP45089.
[13] Dewland PM, Reader S, Berry P. Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. BMC Clin Pharmacol 2009;9:19. https://doi.org/10.1186/1472-6904-9-19.
[14] Nørholt SE, Hallmer F, Hartlev J, Pallesen L, Blomlöf J, Hansen EJ, et al. Analgesic efficacy with rapidly absorbed ibuprofen sodium dihydrate in postsurgical dental pain: results from the randomized QUIKK trial. CP 2011;49:722–9. https://doi.org/10.5414/CP201553.
[15] Brain P, Leyva R, Doyle G, Kellstein D. Onset of Analgesia and Efficacy of Ibuprofen Sodium in Postsurgical Dental Pain: A Randomized, Placebo-controlled Study Versus Standard Ibuprofen. The Clinical Journal of Pain 2015;31:444–50. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000142.
[16] Loehner M, Posselt K. Pharmaceutical preparation containing a metal salt of ibuprofen and process for making same. EP0429856B1, 1994.
[17] Vinas AB. Novel derivative of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid and process for its preparation. DE3105357A1, 1983.
[18] Wojciechowski R, Gibbin KP. Relief of tonsillectomy pain. GB2189142A, 1987.
[19] Sinkula AA. Propionic acid derivatives, the process for their manufacturing and medicinal products containing these. DE2652961A1, 1977.
[20] Stradi R. Derives arylalcanoiques d’imidazolium, procede pour les preparer et compositions pharmaceutiques en contenant. FR2580641A1, 1986.
[21] Martin K, Nõges J, Haav K, Kadam SA, Pung A, Leito I. Exploring Selectivity of 22 Acyclic Urea-, Carbazole- and Indolocarbazole-Based Receptors towards 11 Monocarboxylates: Exploring Selectivity of 22 Acyclic Urea-, Carbazole- and Indolocarbazole-Based Receptors towards 11 Monocarboxylates. Eur J Org Chem 2017;2017:5231–7. https://doi.org/10.1002/ejoc.201700931.
[22] Carganico G, Mauleon Casellas D, Garcia Perez ML. A novel arylpropionic derivative, a process for the preparation and the use thereof as an analgesic agent. WO1994011332A1, 1994.
[23] Fried JH, Harrison IT. 2-(6’-Methoxy-2’-naphthyl)acetic acid. US3904682A, 1975.
[24] Rainoldi A. Nouveaux composés chimiques à activités antiphlogistiques, antiseptiques et détergentes. BE903568A, 1986.
[25] Bruzzese T, Ferrari R. Salts of phenylalkanecarboxylic acids with basic amino acids. DE2508895A1, 1974.
[26] DOMPE FARMACEUTICI SPA. Sel de lysine de l’acide méta-benzoyl-bydratropique, son procédé de préparation et compositions pharmaceutiques en contenant. BE882889A, 1980.
[27] Metz G. Injectable solution for the treatment of inflammations. EP0136470A2, 1985.
[28] Furukawa S, Hattori G, Sakai S, Kamiya N. Highly efficient and low toxic skin penetrants composed of amino acid ionic liquids. RSC Adv 2016;6:87753–5. https://doi.org/10.1039/C6RA16926K.
[29] Ando S, Stella VJ. Pharmaceutical preparations for taste masking. WO2003086293A2, 2003.
[30] Jiménez D, Martin MJ, Pozo D, Alarcón C, Esteban J, Bruseghini L, et al. Mechanisms Involved in Protection Afforded by l-Arginine in Ibuprofen-Induced Gastric Damage: Role of Nitric Oxide

and Prostaglandins. Digestive Diseases and Sciences 2002;47:44–53. https://doi.org/10.1023/A:1013203217788.
[31] Peikova L, Tsvetkova B. Amide-based prodrugs of nonsteroidal anti-infl ammatory drugs. Pharmacia 2013;60.
[32] Siskou IC, Rekka EA, Kourounakis AP, Chrysselis MC, Tsiakitzis K, Kourounakis PN. Design and study of some novel ibuprofen derivatives with potential nootropic and neuroprotective properties. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007;15:951–61. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.10.056.
[33] Uludağ MO, Ergün BÇ, Alkan DA, Ercan N, Özkan GY, Banoğlu E. Stable ester and amide conjugates of some NSAIDs as analgesic and antiinflammatory compounds with improved biological activity. Turkish Journal of Medical Sciences 2011:427–39. https://doi.org/10.3906/kim-1010-732.
[34] Galanakis D, Kourounakis AP, Tsiakitzis KC, Doulgkeris C, Rekka EA, Gavalas A, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of amide conjugates of NSAIDs with L -cysteine ethyl ester, combining potent antiinflammatory and antioxidant properties with significantly reduced gastrointestinal toxicity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004;14:3639–43. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.05.025.
[35] Aboul-Fadl T, Al-Hamad SS, Lee K, Li N, Gary BD, Keeton AB, et al. Novel non-cyclooxygenase inhibitory derivatives of naproxen for colorectal cancer chemoprevention. Med Chem Res 2014;23:4177–88. https://doi.org/10.1007/s00044-014-0979-z.
[36] Aboul-Fadl T, Al-Hamad SS, Fouad EA. Pharmacokinetic studies of naproxen amides of some amino acid esters with promising colorectal cancer chemopreventive activity. Bioorganic Chemistry 2018;76:370–9. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.006.
[37] Angres IA. Salts of non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acids and anti-lipidemic carboxylic acids. US005179097A, n.d.
[38] Marrucho IM, Branco LC, Rebelo LPN. Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications. Annu Rev Chem Biomol Eng 2014;5:527–46. https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060713-040024.
[39] Zhuang W, Hachem K, Bokov D, Javed Ansari M, Taghvaie Nakhjiri A. Ionic liquids in pharmaceutical industry: A systematic review on applications and future perspectives. Journal of Molecular Liquids 2022;349:118145. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118145.
[40] Shamshina JL, Kelley SP, Gurau G, Rogers RD. Chemistry: Develop ionic liquid drugs. Nature 2015;528:188–9. https://doi.org/10.1038/528188a.
[41] Moshikur RM, Chowdhury MR, Wakabayashi R, Tahara Y, Kamiya N, Moniruzzaman M, et al. Ionic liquids with N-methyl-2-pyrrolidonium cation as an enhancer for topical drug delivery: Synthesis, characterization, and skin-penetration evaluation. Journal of Molecular Liquids 2020;299:112166. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112166.
[42] Datta S, Grant DJW. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. Nat Rev Drug Discov 2004;3:42–57. https://doi.org/10.1038/nrd1280.
[43] Lam PL, Gambari R. Advanced progress of microencapsulation technologies: In vivo and in vitro models for studying oral and transdermal drug deliveries. Journal of Controlled Release 2014;178:25–45. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.028.
[44] Haq A, Michniak-Kohn B. Effects of solvents and penetration enhancers on transdermal delivery of thymoquinone: permeability and skin deposition study. Drug Delivery 2018;25:1943–9. https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1523256.
[45] Balázs B, Vizserálek G, Berkó S, Budai-Szűcs M, Kelemen A, Sinkó B, et al. Investigation of the Efficacy of Transdermal Penetration Enhancers Through the Use of Human Skin and a Skin Mimic Artificial Membrane. Journal of Pharmaceutical Sciences 2016;105:1134–40. https://doi.org/10.1016/S0022-3549(15)00172-0.
[46] Chen H, Chang X, Du D, Li J, Xu H, Yang X. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery. International Journal of Pharmaceutics 2006;315:52–8. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.02.015.
[47] Li J, Sha Y. A Convenient Synthesis of Amino Acid Methyl Esters. Molecules 2008;13:1111–9. https://doi.org/10.3390/molecules13051111.

[48] Ossowicz P, Janus E, Schroeder G, Rozwadowski Z. Spectroscopic Studies of Amino Acid Ionic Liquid-Supported Schiff Bases. Molecules 2013;18:4986–5004. https://doi.org/10.3390/molecules18054986.
[49] Rozwadowski Z. Deuterium isotope effects on 13C chemical shifts of lithium salts of Schiff bases amino acids. Journal of Molecular Structure 2005;753:127–31. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.06.005.
[50] Breitmaier E, Voelter W. Carbon-13 NMR Spectroscopy: Methods and Applications. Weinheim: V C H Publishers; 1974.
[51] Vairam S, Premkumar T, Govindarajan S. Trimellitate complexes of divalent transition metals with hydrazinium cation: Thermal and spectroscopic studies. J Therm Anal Calorim 2010;100:955–60. https://doi.org/10.1007/s10973-009-0459-8.
[52] Shamshina JL, Zavgorodnya O, Rogers RD. Ionic Liquids. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Elsevier; 2018, p. B9780124095472140000. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.13931-9.
[53] Lei Z, Chen B, Koo Y-M, MacFarlane DR. Introduction: Ionic Liquids. Chem Rev 2017;117:6633–5. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00246.
[54] Singh SK, Savoy AW. Ionic liquids synthesis and applications: An overview. Journal of Molecular Liquids 2020;297:112038. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112038.
[55] Welton T. Ionic liquids: a brief history. Biophys Rev 2018;10:691–706. https://doi.org/10.1007/s12551-018-0419-2.
[56] Disasa Irge D. Ionic Liquids: A Review on Greener Chemistry Applications, Quality Ionic Liquid Synthesis and Economical Viability in a Chemical Processes. AJPC 2016;5:74. https://doi.org/10.11648/j.ajpc.20160503.14.
[57] Furniss BS, Vogel AI, editors. Vogel’s textbook of practical organic chemistry. New. ed., 5. ed., rev. [Nachdr.]. Harlow: Pearson/Prentice Hall; 2009.
[58] Forster S, Buckton G, Beezer AE. The importance of chain length on the wettability and solubility of organic homologs. International Journal of Pharmaceutics 1991;72:29–34. https://doi.org/10.1016/0378-5173(91)90377-Z.
[59] Sarveiya V, Templeton JF, Benson HAE. Ion-pairs of ibuprofen: increased membrane diffusion. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2004;56:717–24. https://doi.org/10.1211/0022357023448.
[60] Ropel L, Belvèze LS, Aki SNVK, Stadtherr MA, Brennecke JF. Octanol–water partition coefficients of imidazolium-based ionic liquids. Green Chem 2005;7:83–90. https://doi.org/10.1039/B410891D.

F. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (po uzyskaniu stopnia doktora)

Kierowanie projektami badawczymi:

1. Projekt badawczo-wdrożeniowy o akronimie AMINOPROFEN, pt. „Opracowanie technologii otrzymywania nowych modyfikacji leków o zwiększonej przenikalności przez skórę”, finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach konkursu LIDER XI, nr projektu: LIDER/53/0225/L-11/19/NCBR/2020.

   Budżet projektu wynosi 1 500 000 PLN.

   Okres trwania projektu: 02.01.2021 – 02.01.2024

Udział w projektach badawczych:

1. Projekt naukowy pt. „Potency of series of betulinic acid-based ionic liquids as modulators of Toll-like receptors in normal blood mononuclear cells and breast cancer cell lines”, finansowany przez Bulgarian National Science Fund (BNSF), nr projektu: BG-175467353-2022-04-0019.

   Kierownik projektu: Assoc. Prof. Dr. Maya Guncheva

   Budżet projektu wynosi 350 000 BGN (około 175 000 euro)

   Charakter udziału: Kluczowy wykonawca

   Okres trwania projektu: 15.12.2022 – 15.12.2025 (planowany udział przez cały okres trwania projektu)

2. Projekt badawczo-wdrożeniowy o akronimie INTELLAC, pt. „Inteligentne powłoki lakierowe sieciowane technikami UV/LED”, finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach konkursu LIDER X, nr projektu: LIDER/16/0102/L-10/18/NCBR/2019.

   Kierownik projektu: dr inż. Paulina Bednarczyk

   Budżet projektu wynosi 1 290 500 PLN

   Charakter udziału: Główny wykonawca

   Okres trwania projektu: 01.01.2020 – 31.12.2022 (zatrudnienie przez cały okres trwania projektu)

3. Projekt naukowy pt. „Badania właściwości hydrofobowych polipropylenowych membran zastosowanych w kontaktorze membranowym do rozdzielenia solanek zanieczyszczonych substancjami organicznymi”, finansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu OPUS 15, nr projektu: 2018/29/B/ST8/00942.

   Kierownik projektu: prof. dr hab. inż. Marek Gryta

   Budżet projektu wynosi 799 500 PLN

   Charakter udziału: Wykonawca

   Okres trwania projektu: 28.01.2019 – 27.01.2022 (zatrudnienie w okresie 01.06.2019 – 31.08.2019)

4. Projekt badawczo-wdrożeniowy o akronimie BIO-POWdER, pt. „Ochronne farby proszkowe z konkurencyjnych cenowo surowców pochodzenia biologicznego: synteza

składników, komponowanie i ocena właściwości powłok na podłożu stalowym”, finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach konkursu LIDER VIII, nr projektu: LIDER/7/0045/L-8/16/NCBR/2017.

Kierownik projektu: dr inż. Szymon Kugler

Budżet projektu wynosi 1 200 000 PLN

Charakter udziału: Główny wykonawca

Okres trwania projektu: 01.01.2018 – 30.04.2021 (zatrudnienie przez cały okres trwania projektu)

Wykaz pozostałych publikacji opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora:

1. P. Ossowicz*, E. Janus, Badania stabilności termicznej aminokwasowych cieczy jonowych, CHEMIK nauka-technika-rynek, **2016**, 70(9), 481-484.

   IF_{2016}: - **IF_5: -** **punkty MEiN = 20 pkt**

   * autor korespondencyjny

2. M. Guncheva, K. Paunova, P. Ossowicz, Z. Rozwadowski, E. Janus, K. Idakieva, S. Todinova, Y. Raynova, V. Uzunova, S. Apostolova, R. Tzoneva, D. Yancheva, *Rapana thomasiana* hemocyanin modified with ionic liquids with enhanced anti breast cancer activity, *International Journal of Biological Macromolecules*, **2016**, 82, 798-805. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.031

   IF_{2016}: 3,671 **IF_5: 7,626** **punkty MEiN = 100 pkt**

3. P. Ossowicz*, Z. Rozwadowski, M. Gano, E. Janus, Efficient method for Knoevenagel condensation in aqueous solution of amino acid ionic liquids (AAILs), *Polish Journal of Chemical Technology*, **2016**, 18(4), 90-95. DOI: 10.1515/pjct-2016-0076

   IF_{2016}: 0,725 **IF_5: 1,314** **punkty MEiN = 20 pkt**

   * autor korespondencyjny

4. P. Ossowicz, E. Janus, A. Szady-Chełmieniecka, Z. Rozwadowski, Influence of modification of the amino acids ionic liquids on their physico-chemical properties: ionic

liquids versus ionic liquids-supported Schiff bases, *Journal of Molecular Liquids*, **2016**, 224, 221-218.
DOI: 10.1016/j.molliq.2016.09.111

IF_{2016}: 3,648 **IF_5: 6,132** **punkty MEiN = 100 pkt**

5. Y. Raynova, K. Idakieva, M. Guncheva, V. Uzunova, P. Ossowicz, E. Janus, I. Angelov, R. Tzoneva, Hemocyanin from *Rapana thomasiana* – structure and anti-breast cancer activity in a presence of cholinium amino acids, *Bulgarian Chemical Communications*, **2017**, 49(L) 5-11.

IF_{2017}: 0,242 **IF_5: 0,322** **punkty MEiN = 5 pkt**

6. P. Ossowicz*, E. Janus, M. Błaszak, K. Zatoń, Z. Rozwadowski, Benzalkonium salts of amino acids - physicochemical properties and anti-microbial activity, *Tenside Surfactants Detergents*, **2017**, 54(6), 1-10.
DOI: 10.3139/113.110524

IF_{2017}: 0,819 **IF_5: 0,994** **punkty MEiN = 40 pkt**

* autor korespondencyjny

7. M. Guncheva, D. Yancheva, P. Ossowicz, E. Janus, Structural basis for the inactivation of Candida rugosa lipase in the presence of amino acid ionic liquids, *Bulgarian Chemical Communications*, **2017**, 49(B), 132-136).

IF_{2017}: 0,242 **IF_5: 0,322** **punkty MEiN = 5 pkt**

8. M. Guncheva, D. Yancheva, V. Uzunova, P. Ossowicz, K. Idakieva, Y. Raynova, E. Janus, R. Tzoneva, Structural destabilization and enhanced cytotoxicity on murine fibroblasts of Helix pomatia ß-hemocyanin in presence of four cholinium amino acids, *Bulgarian Chemical Communications*, **2017**, 49(D), 82–86.

IF_{2017}: 0,242 **IF_5: 0,322** **punkty MEiN = 5 pkt**

9. M. Guncheva, M. Dimitrov, P. Ossowicz, E. Janus, Tetraalkylammonium acetates and tetraalkylammonium tetrafluoroborates as new templates for room-temperature synthesis of mesoporous silica spheres, *Journal of Porous Materials*, **2018**, 25, 935–943.

DOI: 10.1007/s10934-017-0505-z

IF_{2018}: 1,947 **IF_5: 2,287** **punkty MEiN = 70 pkt**

10. M. Guncheva, P. Ossowicz, E. Janus, S. Todinova, D. Yancheva, Elucidation of the effect of some cholinium amino acid ionic liquids on the thermal and the conformational stability of insulin, *Journal of Molecular Liquids*, **2019**, 283C, 257-262.
DOI: 10.1016/j.molliq.2019.03.074
IF_{2019}: 5,065 **IF_5: 6,132** **punkty MEiN = 100 pkt**

11. M. Guncheva, S. Todinova, V. Uzunova, K. Idakieva, Y. Raynova, P. Ossowicz, E. Janus, R. Tzoneva, Destabilization of β-Hemocyanin from Helix pomatia in Presence of Choline Amino Acids Results in Improved Cell Specificity and Cytotoxicity against Human Breast Cancer, *ChemistrySelect*, **2019**, 4, 11460-44766.
DOI: 10.1002/slct.201902464
IF_{2019}: 1,811 **IF_5: 2,112** **punkty MEiN = 40 pkt**

12. P. Ossowicz*, J. Klebeko, B. Roman, E. Janus, Z. Rozwadowski, The Relationship between the Structure and Properties of Amino Acid Ionic Liquids, *Molecules*, **2019**, 24(18), 3252.
DOI: 10.3390/molecules24183252
IF_{2019}: 3,267 **IF_5: 5,110** **punkty MEiN = 140 pkt**
* autor korespondencyjny

13. S. Kugler, P. Ossowicz, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka, Advances in Rosin-Based Chemicals: The Latest Recipes, Applications and Future Trends, *Molecules*, **2019**, 24(9), 1651.
DOI: 10.3390/molecules24091651
IF_{2019}: 3,267 **IF_5: 5,110** **punkty MEiN = 140 pkt**

14. S. Kugler, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Wierzbicka, J. Łopiński, Protective paints from natural resources: composition and properties, *Polimery*, **2021**, 66(7-8).
DOI: 10.14314/polimery.2021.7.4
IF_{2020}: 1,528 **IF_5: 1,233** **punkty MEiN = 40 pkt**

15. S. Kugler, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Wierzbicka, J. Łopiński, Anhydride-cured epoxy powder coatings from natural-origin resins, hardeners and fillers, *Coatings*, **2021**, 11(5), 531.
DOI: 10.3390/coatings11050531
IF_{2021}: 3,236 **IF_5: 3,312** **punkty MEiN = 100 pkt**

16. S. Kugler, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Wierzbicka, J. Łopiński, Composition and Properties of Protective Coatings Made of Biologically-Derived Polyester Reactive Binder, *Polymers*, **2021**, 13(11), 1700.
DOI: 10.3390/polym13111700
IF_{2021}: 4,967 **IF_5: 5,063** **punkty MEiN = 100 pkt**

17. M. Guncheva, K. Idakieva, S. Todinova, D. Yancheva, T. Paunova-Krasteva, P. Ossowicz, E. Janus, Structural, Thermal, and Storage Stability of *Rapana Thomasiana* Hemocyanin in the Presence of Cholinium-Amino Acid-Based Ionic Liquids, *Molecules*, **2021**, 25(1), 90.
DOI: 10.3390/molecules26061714
IF_{2021}: 4,927 **IF_5: 5,110** **punkty MEiN = 100 pkt**

18. P. Bednarczyk, I. Irska, K. Gziut, P. Ossowicz-Rupniewska, Novel Multifunctional Epoxy (Meth)Acrylate Resins and Coatings Preparation via Cationic and Free-Radical Photopolymerization, *Polymers*, **2021**, 13(11), 1718.
DOI: 10.3390/polym13111718
IF_{2021}: 4,967 **IF_5: 5,063** **punkty MEiN = 100 pkt**

19. A. Nowak, M. Zagórska-Dziok, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Makuch, W. Duchnik, Ł. Kucharski, U. Adamiak-Giera, P. Prowans, N. Czapla, P. Bargiel, J. Petriczko, M. Markowska, A. Klimowicz, *Epilobium angustifolium* L. Extracts as Valuable Ingredients in Cosmetic and Dermatological Products, *Molecules*, **2021**, 26(11), 3456.
DOI: 10.3390/molecules26113456
IF_{2021}: 6,208 **IF_5: 6,628** **punkty MEiN = 140 pkt**

20. A. Nowak, P. Ossowicz-Rupniewska*, R. Rakoczy, M. Konopacki, M. Perużyńska, M. Droździk, E. Makuch, W. Duchnik, Ł. Kucharski, K. Wenelska, A. Klimowicz, Bacterial cellulose membrane containing *Epilobium angustifolium* L. extract as a promising material for the topical delivery of antioxidants to the skin, *International Journal of Molecular Sciences*, **2021**, 22(12), 6269.
DOI: 10.3390/ijms22126269
IF_{2021}: 6,208 **IF_5: 6,628** **punkty MEiN = 140 pkt**
* autor korespondencyjny

21. B. Roman, A. Muzykiewicz-Szymańska, P. Ossowicz-Rupniewska, A. Klimowicz, E. Janus, The application of amino acid ionic liquids as additives in the ultrasound-assisted extraction of plant material, *RSC Advances*, **2021**, 11, 25983.
DOI: 10.1039/d1ra03840k
IF_{2021}: 4,036 **IF_5: 3,748** **punkty MEiN = 100 pkt**

22. A. Nowak, W. Duchnik, E. Makuch, P. Ossowicz-Rupniewska, K. Cybulska, T. Sulikowski, M. Moritz, A. Klimowicz, *Epilobium angustifolium* L. Essential Oil—Biological Activity and Enhancement of the Skin Penetration of Drugs—In Vitro Study, *Molecules*, **2021**, 26, 7188.
DOI: 10.3390/molecules26237188
IF_{2021}: 4,927 **IF_5: 5,110** **punkty MEiN = 140 pkt**

23. P. Bednarczyk, A. Wróblewska, A. Markowska-Szczupak, P. Ossowicz-Rupniewska, M. Nowak, M. Kujbida, A. Kamińska, Z. Czech, UV curable coatings based on urethane acrylates containing eugenol and evaluation of their antimicrobial activity, *Coatings*, **2021**, 11(12), 1556.
DOI: 10.3390/coatings11121556
IF_{2021}: 3,236 **IF_5: 3,312** **punkty MEiN = 100 pkt**

24. P. Bednarczyk, I. Irska, K. Gziut, P. Ossowicz-Rupniewska, Synthesis of epoxy methacrylate resin and coatings preparation by cationic and radical photocrosslinking, *Molecules*, **2021**, 26(24), 7663.
DOI: 10.3390/molecules26247663

IF_{2021}: 4,927 **IF_5: 5,110** **punkty MEiN = 140 pkt**

25. M. Konopacki, B. Grygorcewicz, M. Kordas, P. Ossowicz-Rupniewska, A. Nowak, M. Perużyńska, R. Rakoczy, Intensification of bacterial cellulose production process with sequential electromagnetic field exposure aided by dynamic modeling, *Biochemical Engineering Journal*, **2022**, 182, 108432.
DOI: 10.1016/j.bej.2022.108432
IF_{2022}: 4,446 **IF_5: 4,455** **punkty MEiN = 100 pkt**

26. A. Nowak, M. Zagórska-Dziok, M. Perużyńska, K. Cybulska, E. Kucharska, P. Ossowicz-Rupniewska, K. Piotrowska, W. Duchnik, Ł. Kucharski, T. Sulikowski, M. Droździk, A. Klimowicz, Assessment of the Anti-Inflammatory, Antibacterial and Anti-Aging Properties and Possible Use on the Skin of Hydrogels Containing *Epilobium angustifolium* L. Extracts, *Frontiers in Pharmacology*, **2022**, 13, 896706.
DOI: 10.3389/fphar.2022.896706
IF_{2021}: 5,988 **IF_5: 6,455** **punkty MEiN = 100 pkt**

27. P. Bednarczyk, I. Irska, K. Gziut, K. Mozelewska, P. Ossowicz-Rupniewska, Synthesis of Hybrid Epoxy Methacrylate Resin Based on Diglycidyl Ethers and Coatings Preparation via Cationic and Free-Radical Photopolymerization, *International Journal of Molecular Sciences*, **2022**, 23(24), 15592.
DOI: 10.3390/ijms232415592
IF_{2022}: 6,208 **IF_5: 6,628** **punkty MEiN = 140 pkt**

28. P. Bednarczyk, K. Mozelewska, J. Klebeko, J. Rokicka, P. Ossowicz-Rupniewska, Impact of the Chemical Structure of Photoreactive Urethane (Meth)Acrylates with Various (Meth)Acrylate Groups and Built-In Diels–Alder Reaction Adducts on the UV-Curing Process and Self-Healing Properties, *Polymers*, **2023**, 15, 924.
DOI: 10.3390/polym15040924
IF_{2023}: 4,967 **IF_5: 5,063** **punkty MEiN = 100 pkt**

29. M. Perużyńska, A. Nowak, R. Birger, P. Ossowicz-Rupniewska, M. Konopacki, R. Rakoczy, Ł. Kucharski, K. Wenelska, A. Klimowicz, M. Droździk, M. Kurzawski,

Anticancer properties of bacterial cellulose membrane containing ethanolic extract of Epilobium angustifolium L, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **2023**, 11, 1133345.
DOI: 10.3389/fbioe.2023.1133345

IF_{2023}: 6,064 **IF_5: 5,497** **punkty MEiN = 100 pkt**

30. R. Rakoczy, A. Nowak, M. Konopacki, M. Kordas, Ł. Kucharski, P. Ossowicz-Rupniewska*, Exposure to a rotating magnetic field as a method of increasing the skin permeability of active pharmaceutical ingredients, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2023**.
DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.02.017

IF_{2023}: 5,589 **IF_5: 5,500** **punkty MEiN = 100 pkt**

* autor korespondencyjny

ΣIF = 107,375 **ΣIF_5: 121,688** **Σpunkty MEiN = 2625 pkt**

Wykaz pozostałych patentów:

1. E. Janus, Z. Rozwadowski, P. Ossowicz, Sposób otrzymywania produktów reakcji Knoevenagla, nr patentu: PL 224649, data udzielenia patentu: 23.06.2016 *(30% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

2. P. Ossowicz, Z. Rozwadowski, E. Janus, Kationowe związki powierzchniowo czynne w postaci soli aminokwasu i sposób wytwarzania kationowych związków powierzchniowo czynnych w postaci soli aminokwasu, nr patentu: PL 230166, data udzielenia patentu: 28.09.2018 *(34% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

3. E. Janus, M. Gano, P. Ossowicz, Sposób enancjoselektywnego prowadzenia reakcji Dielsa-Aldera, nr patentu: PL 234628, data udzielenia patentu: 07.11.2019 *(30%POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

4. P. Ossowicz, E. Janus, Sposób rozpuszczania celulozy przy użyciu cieczy jonowych z anionem aminokwasowym, nr patentu: PL 235322, data udzielenia patentu: 06.12.2019 *(50% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

5. E. Janus, P. Ossowicz, M. Błaszak, K. Zatorska, Substancje o działaniu bakteriobójczym i bakteriostatycznym oraz sposób wytwarzania substancji o działaniu bakteriobójczym i bakteriostatycznym, nr patentu: PL 41685516, data udzielenia patentu: 25.08.2020 *(35% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

6. P. Ossowicz, E. Janus, Organiczna sól L-treoniny oraz sposób wytwarzania organicznej soli L-treoniny, nr patentu: PL 421814, data udzielenia patentu: 02.11.2020 *(50% POR)*

punkty MEiN = 75 pkt

Σpunkty MEiN = 450 pkt

Wykaz pozostałych zgłoszeń patentowych:

1. P. Ossowicz, E. Janus, Kationowe związki powierzchniowo czynne w postaci soli amoniowych aminokwasów i sposób wytwarzania kationowych związków powierzchniowo czynnych w postaci soli amoniowych aminokwasów, Nr ewid. 77-s-17, nr zgł. P.422483, data zgłoszenia 09.08.2017 *(50% POR)*

2. S. Kugler, P. Ossowicz, J. Klebeko, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka, Sposób wytwarzania diestru kwasu maleopimarowego, Nr ewid. 33-20, nr zgł. 436343, data zgłoszenia 15.12.2020 *(40% POR)*

3. E. Wierzbicka, P. Ossowicz-Rupniewska, S. Kugler, J. Klebeko, Sposób modyfikacji kwasu maleopimarowego, Nr ewid. 9-21, nr zgł. 437469, data zgłoszenia 31.03.2021 *(30% POR)*

4. P. Bednarczyk, P. Ossowicz-Rupniewska, J. Klebeko, Sposób wytwarzania żywicy uretanometakrylanowej i kompozycja do wytwarzania powłoki, Nr ewid. 43-21, nr zgł. 438622, data zgłoszenia 29.07.2021 *(40% POR)*

5. P. Bednarczyk, P. Ossowicz-Rupniewska, J. Klebeko, Sposób wytwarzania spoiwa na bazie żywicy uretano(met)akrylanowej i kompozycja do wytwarzania powłoki zawierająca spoiwo na bazie żywicy uretano(met)akrylanowej Nr ewid. 44-21, nr zgł. 438623, data zgłoszenia 29.07.2021 *(40% POR)*.

6. P. Ossowicz-Rupniewska, R. Rakoczy, A. Nowak, M. Konopacki, M. Kordas, Ł. Kucharski, Sposób zwiększania przenikalności substancji aktywnej przez barierę biologiczną, Nr ewid. 18-23, nr zgł. 443984, data zgłoszenia 07.03.2021 *(18% POR)*.

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

Współpraca z instytucjami i ośrodkami naukowymi w kraju i za granicą:

- Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
- Bułgarska Akademia Nauk
- Słowacka Akademia Nauk
- Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie

W ramach współpracy z wyżej wymienionymi jednostkami prowadzę wspólne badania, czego dowodem są wspólne publikacje z pracownikami reprezentującymi powyższe jednostki lub/i współtworzenie konsorcjum naukowego w ramach wspólnego aplikowania o fundusze w ramach konkursów międzynarodowych (M-ERA 2022 call), czy krajowych (OPUS24). Ponadto jestem kluczowym wykonawcą projektu pt. „Potency of series of betulinic acid-based ionic liquids as modulators of Toll-like receptors in normal blood mononuclear cells and breast cancer cell lines”, finansowanego przez Bulgarian National Science Fund (BNSF), realizowanego przez Bułgarską Akademię Nauk opisanego w pkt F.

1. **Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra Chemii Kosmetycznej i Farmaceutycznej** – w ramach współpracy opublikowano 16 publikacji w czasopismach z bazy JCR, dokonano zgłoszenia patentowego, wyniki zaprezentowano na konferencji naukowej.

Publikacje:

- E. Janus, P. Ossowicz, J. Klebeko, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, Enhancement of ibuprofen solubility and skin permeation by conjugation with L-valine alkyl esters, RSC Advances, 2020, 10, 7570-7584.
- P. Ossowicz, J. Klebeko, E. Janus, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, The effect of alcohols as vehicles on the percutaneous absorption and skin retention of ibuprofen modified with L-valine alkyl esters, RSC Advances, 2020, 10, 41727-41740.
- P. Ossowicz-Rupniewska, R. Rakoczy, A. Nowak, M. Konopacki, J. Klebeko, E. Świątek, E. Janus, W. Duchnik, K. Wenelska, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, Transdermal delivery systems for ibuprofen and ibuprofen modified with amino acids alkyl esters from bacterial cellulose membranes, International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(12), 6252.
- J. Klebeko, P. Ossowicz-Rupniewska, A. Nowak, E. Janus, W. Duchnik, U. Adamiak-Giera, Ł. Kucharski, P. Prowans, J. Petriczko, N. Czapla, P. Bargiel, M. Markowska, A. Klimowicz, Permeability of ibuprofen in the form of free acid and salts of L-valine alkyl esters from a hydrogel formulation through Strat-M™ membrane and human skin, Materials, 2021, 14, 6678.
- P. Ossowicz-Rupniewska, A. Nowak, J. Klebeko, E. Janus, W. Duchnik, U. Adamiak-Giera, Ł. Kucharski, P. Prowans, J. Petriczko, N. Czapla, P. Bargiel, M. Markowska, A. Klimowicz, Assessment of the effect of structural modification of ibuprofen on the penetration of ibuprofen from Pentravan® (semisolid) formulation using human skin and a transdermal diffusion test model, Materials, 2021, 14, 6808.
- P. Ossowicz-Rupniewska, P. Bednarczyk, M. Nowak, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, J. Rokicka, A. Klimowicz, Z. Czech, Sustainable UV-crosslinkable acrylic pressure-sensitive adhesives for medical application. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22, 11840.
- B. Roman, A. Muzykiewicz-Szymańska, P. Ossowicz-Rupniewska, A. Klimowicz, E. Janus, The application of amino acid ionic liquids as additives in the ultrasound-assisted extraction of plant material, RSC Advances, 2021, 11, 25983.
- A. Nowak, P. Ossowicz-Rupniewska, R. Rakoczy, M. Konopacki, M. Perużyńska, M. Droździk, E. Makuch, W. Duchnik, Ł. Kucharski, K. Wenelska, A. Klimowicz, Bacterial cellulose membrane containing *Epilobium angustifolium* L. extract as a promising material

for the topical delivery of antioxidants to the skin, International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(12), 6269.

- A. Nowak, M. Zagórska-Dziok, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Makuch, W. Duchnik, Ł. Kucharski, U. Adamiak-Giera, P. Prowans, N. Czapla, P. Bargiel, J. Petriczko, M. Markowska, A. Klimowicz, *Epilobium angustifolium* L. Extracts as Valuable Ingredients in Cosmetic and Dermatological Products, Molecules, 2021, 26(11), 3456.
- A. Nowak, W. Duchnik, E. Makuch, P. Ossowicz-Rupniewska, K. Cybulska, T. Sulikowski, M. Moritz, A. Klimowicz, Epilobium angustifolium L. Essential Oil—Biological Activity and Enhancement of the Skin Penetration of Drugs—In Vitro Study, Molecules, 2021, 26, 7188.
- E. Świątek, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Janus, A. Nowak, P. Sobolewski, W. Duchnik, Ł. Kucharski, A. Klimowicz, Novel naproxen salts with increased skin permeability, Pharmaceutics, 2021, 13(12), 2110.
- P. Ossowicz-Rupniewska, J. Klebeko, E. Świątek, K. Bilska, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, Ł. Struk, K. Wenelska, A. Klimowicz, E. Janus, Influence of the type of amino acid on the permeability and properties of ibuprofenates of isopropyl amino acid esters, International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23, 4158.
- P. Ossowicz-Rupniewska, P. Bednarczyk, M. Nowak. A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, J. Klebeko, E. Świątek, K. Bilska, J. Rokicka, E. Janus, A. Klimowicz, Z. Czech, Evaluation of the Structural Modification of Ibuprofen on the Penetration Release of Ibuprofen from a Drug-In-Adhesive Matrix Type Transdermal Patch, International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(14), 7752.
- M. Konopacki, B. Grygorcewicz, M. Kordas, P. Ossowicz-Rupniewska, A. Nowak, M. Perużyńska, R. Rakoczy, Intensification of bacterial cellulose production process with sequential electromagnetic field exposure aided by dynamic modeling, Biochemical Engineering Journal, 2022, 182, 108432.
- A. Nowak, M. Zagórska-Dziok, M. Perużyńska, K. Cybulska, E. Kucharska, P. Ossowicz-Rupniewska, K. Piotrowska, W. Duchnik, Ł. Kucharski, T. Sulikowski, M. Droździk, A. Klimowicz, Assessment of the Anti-Inflammatory, Antibacterial and Anti-Aging Properties and Possible Use on the Skin of Hydrogels Containing *Epilobium angustifolium* L. Extracts. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13, 896706.

- P. Ossowicz-Rupniewska, K. Szczepkowska, P. Bednarczyk, M. Nowak, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, Ł. Struk, A. Klimowicz, Z. Czech, New amino acid propyl ester ibuprofenates from synthesis to use in drug delivery systems, RSC Advances, 2022, 12, 35779-35792.

Zgłoszenia patentowe:

- P. Ossowicz-Rupniewska, P. Bednarczyk, M. Nowak, J. Klebeko, E. Świątek, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, Plaster transdermentalny i sposób wytwarzania plastra transdermalnego, Nr ewid. 19-22, nr zgł. 441307, data zgłoszenia 30.05.2022

Prezentacje na konferencjach:

- E. Świątek, P. Ossowicz-Rupniewska, A. Nowak, E. Janus, Aminokwasowe pochodne naproksenu – czy wspomagają aktywność substancji aktywnej?, X Kongres Technologii Chemicznej, Wrocław, 2022

W 2022 r. wspólnie aplikowano o fundusze w ramach konkursu M-ERA.NET Call 2022, tytuł projektu „Application of electromagnetic field in transdermal drug delivery” oraz OPUS 24, tytuł projektu „Systemy przezskórnego podawania leków wspomagane polem elektromagnetycznym”.

2. **Bułgarska Akademia Nauk, Instytut Chemii Organicznej z Centrum Fitochemii** – w ramach współpracy opublikowano 14 publikacji w czasopismach z bazy JCR oraz zaprezentowano wyniki na 4 konferencjach. Od 15.12.2022 jestem kluczowym wykonawcą w projekcie finansowanym przez Bulgarian National Science Fund (BNSF), realizowanym przez Bułgarską Akademię Nauk.

Publikacje:

- M. Guncheva, K. Paunova, P. Ossowicz, Z. Rozwadowski, E. Janus, K. Idakieva, S. Todinova, Y. Raynova, V. Uzunova, S. Apostolova, R. Tzoneva, D. Yancheva, Modification of *Rapana thomasiana* hemocyanin with choline amino acid salts significantly enhances its antiproliferative activity against MCF-7 human breast cancer cells, RSC Advances, 2015, 5, 63345–63354.
- M. Guncheva, K. Paunova, P. Ossowicz, Z. Rozwadowski, E. Janus, K. Idakieva, S. Todinova, Y. Raynova, V. Uzunova, S. Apostolova, R. Tzoneva, D. Yancheva, *Rapana thomasiana* hemocyanin modified with ionic liquids with enhanced anti breast cancer activity, International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 82, 798-805.

- Y. Raynova, K. Idakieva, M. Guncheva, V. Uzunova, P. Ossowicz, E. Janus, I. Angelov, R. Tzoneva, Hemocyanin from *Rapana thomasiana* – structure and anti-breast cancer activity in a presence of cholinium amino acids, Bulgarian Chemical Communications, 2017, 49 (L) 5-11
- M. Guncheva, D. Yancheva, V. Uzunova, P. Ossowicz, K. Idakieva, Y. Raynova, E. Janus, R. Tzoneva, Structural destabilization and enhanced cytotoxicity on murine fibroblasts of *Helix pomatia* ß-hemocyanin in presence of four cholinium amino acids, Bulgarian Chemical Communications, 2017, 49 (D), 82– 86
- M. Guncheva, D. Yancheva, P. Ossowicz, E. Janus, Structural basis for the inactivation of *Candida rugosa* lipase in the presence of amino acid ionic liquids, Bulgarian Chemical Communications, 2017, 49 (B), 132-136).
- M. Guncheva, M. Dimitrov, P. Ossowicz, E. Janus, Tetraalkylammonium acetates and tetraalkylammonium tetrafluoroborates as new templates for room-temperature synthesis of mesoporous silica spheres, Journal of Porous Materials, 2018, 25, 935–943.
- M. Guncheva, P. Ossowicz, E. Janus, S. Todinova, D. Yancheva, Elucidation of the effect of some cholinium amino acid ionic liquids on the thermal and the conformational stability of insulin, Journal of Molecular Liquids, 2019, 283C, 257-262.
- M. Guncheva, S. Todinova, V. Uzunova, K. Idakieva, Y. Raynova, P. Ossowicz, E. Janus, R. Tzoneva, Destabilization of β-Hemocyanin from *Helix pomatia* in Presence of Choline Amino Acids Results in Improved Cell Specificity and Cytotoxicity against Human Breast Cancer, ChemistrySelect, 2019, 4, 11460-44766.
- P. Ossowicz, P. Kardaleva, M. Guncheva, J. Klebeko, E. Świątek, E. Janus, D. Yancheva, I. Angelov, Ketoprofen-Based Ionic Liquids: Synthesis and Interactions with Bovine Serum Albumin, Molecules, 2020, 25, 1, 90, 1-17.
- P. Ossowicz, E. Janus, J. Klebeko, E. Świątek, P. Kardaleva, S. Taneva, E. Krachmarova, M. Rangelov, N. Todorova, M. Guncheva, Modulation of the binding affinity of naproxen to bovine serum albumin by conversion of the drug into amino acid ester salts, Journal of Molecular Liquids, 2020, 319, 114283, 1-14.
- P. Kardaleva, M. Guncheva, S. Todinova, I. Angelov, P. Ossowicz, E. Janus, Effect of ketoprofen-based ionic liquids on secondary structure and thermal stability of human serum albumin, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2020, 142, 1911-1917.

- M. Guncheva, K. Idakieva, S. Todinova, D. Yancheva, T. Paunova-Krasteva, P. Ossowicz, E. Janus, Structural, Thermal, and Storage Stability of *Rapana Thomasiana* Hemocyanin in the Presence of Cholinium-Amino Acid-Based Ionic Liquids, Molecules, 2021, 25, 1, 90, 1-17.
- J. Klebeko, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Świątek, J. Szachnowska, E. Janus, S. Taneva, E. Krachmarova, M. Guncheva, Salicylic acid as ionic liquid-formulation may have enhanced potency to treat some chronic skin diseases, Molecules, 2022, 27(1), 216.
- P. Ossowicz-Rupniewska, J. Klebeko, E. Świątek, J. Szachnowska, E. Janus, M. Rangelov, N. Todorova, S. G. Taneva, E. Krachmarova, M. Guncheva, Binding behavior of ibuprofen-based ionic liquids with bovine serum albumin: Thermodynamic and molecular modeling studies, Journal of Molecular Liquids, 2022, 360, 119367.

Prezentacje na konferencjach:

- Y. Raynova, K. Idakieva, M. Guncheva, V. Uzunova, P. Ossowicz, E. Janus, I. Angelov, R. Tzoneva, Hemocyanin from Rapana thomasiana – structure and anti-breast cancer activity in a presence of cholinium amino acid ionic liquids, Ninth National Conference on Chemistry, Science and Technology for Better Life, 18th National Symposium on Polymers, Sofia (Bulgaria) 2016
- P. Ossowicz, E. Janus, T. Paunova-Krasteva, S. Stoitsova, M. Guncheva, Evaluation of antimicrobial and antibiofilm activities of series cholinium amino acids, 2nd Advances in Green Chemistry, Poznań, 2018
- P. Ossowicz, E. Janus, S. Todinova, D. Yancheva, M. Guncheva, Effect of some cholinium amino acid ionic liquids on the thermal and the conformational stability of insulin, EuCheMSIL 2018, Lisbon (Portugal), 2018
- P. Kardaleva, P. Ossowicz, M. Guncheva, S. Todinova, D. Yancheva, E. Janus, Effect of ketoprofen-based ILs on secondary structure and Thermal stability of human serum albumin, CEEC-TAC5&MEDICTA2019, Rzym, 2019

W ramach współpracy wspólnie aplikowano o fundusze w ramach konkursu M-ERA.NET Call 2022, tytuł projektu „Application of electromagnetic field in transdermal drug delivery”. Od 15.12.2022 jestem wykonawcą projektu pt. „Potency of series of betulinic acid-based ionic liquids as modulators of Toll-like receptors in normal blood mononuclear cells and breast cancer cell lines”.

3. **Słowacka Akademia Nauk, Instytut Fizyki Doświadczalnej** – w ramach współpracy wspólnie aplikowano o fundusze w ramach konkursu M-ERA.NET Call 2022, tytuł projektu „Application of electromagnetic field in transdermal drug delivery”.

4. **Łukasiewicz - Instytut Chemii Przemysłowej im. prof. I. Mościckiego, Instytut Inżynierii Materiałów Polimerowych i Barwników –** w ramach współpracy opublikowano 4 publikacje w czasopismach z bazy JCR, 1 rozdział monografii, dokonano dwóch zgłoszeń patentowych, wyniki zaprezentowano na konferencji naukowej.

Publikacje:

- S. Kugler, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Wierzbicka, J. Łopiński, Anhydride-cured epoxy powder coatings from natural-origin resins, hardeners and fillers, Coatings, 2021, 11(5), 531.
- S. Kugler, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Wierzbicka, J. Łopiński, Composition and Properties of Protective Coatings Made of Biologically-Derived Polyester Reactive Binder, Polymers, 2021, 13 (11) 1700.
- S. Kugler, P. Ossowicz-Rupniewska, E. Wierzbicka, J. Łopiński, Protective paints from natural resources: composition and properties, Polimery, 2021, 66 (7-8).
- S. Kugler, P. Ossowicz, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka, Advances in Rosin-Based Chemicals: The Latest Recipes, Applications and Future Trends, Molecules, 2019, 24, 9, 1651, 1-52.

Rozdziały w monografiach:

- S. Kugler, P. Ossowicz, J. Klebeko, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka, Technologia Wytwarzania użytecznej pochodnej kalafonii, 11th Conference Wasteless Technologies and Waste Management in Industry and Agriculture, K. Lubkowski, A. Markowska-Szczupak (Eds.), Wydawnictwo Uczelniane Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie, Szczecin **2019**, 243-246, ISBN: 978-83-7663-281-0

Zgłoszenia patentowe:

- S. Kugler, P. Ossowicz, J. Klebeko, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka, Sposób wytwarzania diestru kwasu maleopimarowego, Nr ewid. 33-20, nr zgł. 436343, data zgłoszenia 15.12.2020

- E. Wierzbicka, P. Ossowicz-Rupniewska, S. Kugler, J. Klebeko, Sposób modyfikacji kwasu maleopimarowego, Nr ewid. 9-21, nr zgł. 437469, data zgłoszenia 31.03.2021

Prezentacje na konferencjach:

- K. Malarczyk-Matusiak, S. Kugler, P. Ossowicz, E. Wierzbicka, Otrzymywanie epoksydowanych pochodnych kalafonii, Modyfikacja Polimerów Stan i Perspektywy w roku 2019, Zakopane 2019
- P. Ossowicz, J. Klebeko, S. Kugler, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka, Składniki polimerowych farb proszkowych z surowców naturalnych, Modyfikacja Polimerów Stan i Perspektywy w roku 2019, Zakopane 2019
- S. Kugler, P. Ossowicz, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka, J. Klebeko, J. Łopiński, Ekologiczne powłoki ochronne modyfikowane nanonapełniaczami pochodzenia naturalnego, Modyfikacja Polimerów Stan i Perspektywy w roku 2019, Zakopane 2019
- E. Wierzbicka, S. Kugler, P. Ossowicz, K. Malarczyk-Matusiak, Haloizyt modyfikowany 8-hydroksychinoliną - charakterystyka, Modyfikacja Polimerów Stan i Perspektywy w roku 2019, Zakopane 2019

Wyjazdy, staże, praktyki oraz zatrudnienie w innych podmiotach:

- Nauczyciel przedmiotu: Chemia w Technikum Kreatywnym w Szczecinie (09.09.2019 – 31.01.2021)
- **Wyjazd szkoleniowy w programie Erasmus+ do Ecole Speciale des Travaux Publics Paris, Francja (21.10.2019 -25.10.2019)**
- Nauczyciel przedmiotów: Chemia i Analiza Leków, Pracownia Analizy Leków w Policealnym Studium Farmaceutycznym w Szczecinie (01.09.2012 – 30.06.2019)
- **Staż naukowy w firmie FERROSAN MEDICAL DEVICES Sp. z o.o. w Dziale Zapewnienia Jakości, Inspekcja Wejściowa (19.08.2013 – 19.09.2013)**
- Pracownik techniczny w Policealnym Studium Farmaceutycznym w Szczecinie (01.10.2011 – 27.06.2014)
- **Praktyka w Laboratorium Analiz Środowiskowych L.U.A. Labor für Umweltanalytik GmbH & Co. KG w Cottbus, Niemcy (15.06.2011 – 15.09.2011)**
- Praktyka w Zakładzie Chemii Organicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie (03.03.2009 – 23.06.2009)

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

Przygotowanie i prowadzenie wykładów:

- Postać farmaceutyczna leków, Technologia chemiczna, S2, semestr 2
- Introduction to Pharmaceutical Engineering, Chemical Engineerig, S1, semester 5
- Pharmaceutical chemistry, dla studentów programu Erasmus+
- Projektowanie związków biologicznie czynnych, Chemia, S1, semestr 5
- Chemia bioorganiczna II, Chemia, S1, semestr 5
- Stereochemia, Chemia, S1, semestr 4
- Biostereochemia, Chemia, S1, semestr 4
- Technologia syntezy monomerów, Technologia chemiczna, S2, semestr 2

Przygotowanie i prowadzenie zajęć laboratoryjnych:

- Formulacja kosmetyków, Technologia chemiczna, S2, semestr 2
- Chemical Engineering Projects Laboratory, Chemical Engineerig, S1, semester 7
- Procesy i operacje jednostkowe w technologii substancji leczniczych, S2, semestr 1
- Technologia organiczna, Technologia chemiczna, S1, semestr 5
- Cosmetic formulation, dla studentów programu Erasmus+
- Pharmaceutical chemistry, dla studentów programu Erasmus+
- Pracownia dyplomowa, Technologia chemiczna, S1, semestr 7
- Laboratorium przeddyplomowe, Technologia chemiczna, S2, semestr 2
- Chemia i technologia leków, Technologia chemiczna, S2, semestr 2
- Metody elektrochemiczne, Chemia, S1, semestr 3
- Raw materials for the cosmetic products, dla studentów programu Erasmus+
- Laboratorium dyplomowe II, Chemia, S1, semestr 7
- Laboratorium prac przejściowych, Technologia chemiczna, S2, semestr 1
- Laboratorium dyplomowe I, Chemia, S1, semestr 6
- Chemia produktów naturalnych II, Chemia, S1, semestr 5
- Środki uszlachetniające w technologii chemicznej II, Technologia chemiczna, S2, semestr 2
- Chemia bioorganiczna II, Chemia, S1, semestr 5

- Surfactants chemistry and analysis, dla studentów programu Erasmus+
- Wybrane zagadnienia z technologii chemicznej organicznej, Technologia chemiczna, S1, semestr 6
- Chemia i technologia kosmetyków, Technologia chemiczna, S2, semestr 2

Przygotowanie i prowadzenie seminariów:

- Seminarium, Technologia chemiczna, S1, semestr 7
- Seminarium dyplomowe, Technologia chemiczna, S2, semestr 3

Promotor pomocniczy w przewodach doktorskich

Realizowane:

1. mgr inż. Joanna Klebeko, temat rozprawy doktorskiej „Nowe pochodne aminokwasów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych jako potencjalne środki farmakologiczne”, promotor: dr hab. inż. Ewa Janus, prof. ZUT
2. mgr inż. Ewelina Świątek, temat rozprawy doktorskiej „Badania nad opracowaniem nowych pochodnych naproksenu w formie cieczy jonowych, w celu optymalizacji ich właściwości biologicznych – od syntezy do aplikacji”, promotor: dr hab. inż. Ewa Janus, prof. ZUT

Zakończone:

1. dr inż. Henryk Rogoziński, temat rozprawy doktorskiej. „Cohesion of Solvent-Based Acrylic Pressure-Sensitive Adhesives (PSA)”, promotor: prof. dr hab. inż. Zbigniew Czech – nadanie stopnia naukowego doktora nauk inżynieryjno-technicznych w dyscyplinie inżynieria chemiczna zgodnie z uchwałą nr 5 Senatu Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie z dnia 31 stycznia 2022 r.

Promotor prac inżynierskich i magisterskich w latach 2016 – 2022

1. Kierunek: Chemia
   Prace inżynierskie: **2**
2. Kierunek: Technologia Chemiczna
   Prace inżynierskie: **4**

Prace magisterskie: **9**

3. Kierunek: Chemical engineering

   Prace inżynierskie: **1**

Recenzent prac inżynierskich i magisterskich w latach 2016 – 2022

1. Kierunek: Technologia Chemiczna

   Prace inżynierskie: **2**

   Prace magisterskie: **4**

Przewodnicząca komisji egzaminu dyplomowego w latach 2016 -2022:

Egzamin dyplomowy inżynierski: **7**

Egzamin dyplomowy magisterski: **2**

Inne osiągnięcia popularyzujące naukę:

1. Udział w Komitecie Organizacyjnym „Konferencji Młodych Naukowców Województwa Zachodniopomorskiego”, Szczecin, 02.12.2022
2. Juror w Sekcji Biomedycznej (postery) podczas VIII Ogólnopolskiej Sesji Studenckich Kół Naukowych ZUT w Szczecinie, 01.12.2022 – 02.12.2022
3. Opiekun **2** praktykantów programu IAESTE:
   - Kamilla Zholdaskaliyeva, studentki Al-Farabi Kazakh National University, w okresie 08.11.2021-07.02.2022
   - Julia Santana, studentki Universidade Federal de São João del-Rei, w okresie 03.10.2022 – 16.02.2023.
4. Opiekun naukowy Studenckiego Koła Naukowego „Zielona Chemia” w latach 2017-2021

   W ramach działalności koła naukowego zorganizowano następujące wydarzenia:
   - Wyjazd edukacyjny do zakładów chemicznych PCC Rokita w Brzegu Dolnym, termin i miejsce realizacji: 07.06.2019 r., ul. Sienkiewicza 4, 56-120 Brzeg Dolny
   - Wyjazd dydaktyczny do Cukrowni „Kluczewo”; termin i miejsce realizacji: 05.12.2017 r., Oddz. KSC SA „Cukrownia Kluczewo” w Stargardzie

   Prezentacja wyników badań koła naukowego:

- Udział w konferencji naukowej: V Ogólnopolska Sesja Studenckich Kół Naukowych, termin i miejsce realizacji: 22-23.11.2019 r., Wydział Kształtowania Środowiska i Rolnictwa ZUT w Szczecinie, Szczecin, 1 poster
- Udział w konferencji naukowej: IV Szczecińskie Sympozjum Młodych Chemików termin i miejsce realizacji: 14.05.2019 r., Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej ZUT w Szczecinie, Szczecin, 1 poster
- Udział w konferencji naukowej III Sympozjum Młodych Chemików, termin i miejsce realizacji: 8.05.2018 r., Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej ZUT w Szczecinie, 3 postery
- Udział w konferencji naukowej II Ogólne Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów, BioOrg, termin i miejsce realizacji: 02.12.2017 r., Centrum Dydaktyczne Wydziału Technologii Chemicznej w Poznaniu – 4 postery.

5. Udział w wydarzeniach promujących uczelnię i wydział:
   5.1. Przeprowadzenie zajęć pt. „Właściwości substancji organicznych o znaczeniu biologicznym” dla Technikum Morskiego i Politechnicznego w Szczecinie (09.06.2022 r.)
   5.2. Przygotowanie filmu promującego Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny, w szczególności Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej pt. „Chemiczni pogromcy mitów” podczas Mocy Naukowców (14.05.2019 r.)
   5.3. Przeprowadzenie zajęć pt. „Analiza suplementów diety” dla Zespołu Szkół Nr 2 im. Noblistów polskich w Choszcznie (04.06.2018 r.)
   5.4. Organizacja zajęć dydaktycznych dla uczniów klasy IV Szkoły Podstawowej z Oddziałami Sportowymi nr 5 w Goleniowie (30.05.2018 r.)
   5.5. Przeprowadzenie warsztatów „Chemia znana i nieznana” w ramach Regionalnego Festiwalu Naukowego E(X)PLORY w Szczecinie (23.02.2018 r.)
   5.6. Przeprowadzenie zajęć laboratoryjnych nt. metod otrzymywania estrów dla uczniów klasy III gimnazjum ze Szkoły Podstawowej z Oddziałami Sportowymi nr 5 im. Ks. Jana Twardowskiego w Goleniowie (16.02.2018 r.)
   5.7. Przeprowadzenie zajęć laboratoryjnych dla uczniów klasy VII Szkoły Podstawowej z Oddziałami Sportowymi nr 5 im. Ks. Jana Twardowskiego w Goleniowie (15.12.2017 r.)

5.8. Przeprowadzenie warsztatów w ramach „Mocy Naukowców” (31.03-01.04.2017 r.).

7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej

Współpraca z biznesem lub instytucjami otoczenia biznesu:

1. Umowa w zakresie wdrożenia projektu Aminoprofen z firmą farmaceutyczną **UNILAB** (umowa objęta klauzulą poufności).
2. Kierownik prac - Analiza zawartości składników aktywnych w preparacie dla firmy **GOTIX Sp. z o.o.**
3. Kierownik prac - Analiza zawartości chlorków metodą Volharda dla firmy **GOTIX Sp. z o.o.**
4. Kierownik prac - Analiza składu jakościowego oraz zgrubna ocena składu ilościowego 4 mieszanin chemicznych dla firmy **GOTIX Sp. z o.o.**
5. Kierownik prac - Analiza kąta zwilżania i napięcia powierzchniowego roztworów mieszanin myjących przeznaczonych do mycia w przemyśle spożywczym związanych z realizacją projektu pn. „Badania przemysłowe i eksperymentalne prace rozwojowe nad statystyczną optymalizacją składu 3 przemysłowych mieszanin myjących (kwaśna, neutralna, alkaliczna) opartych na biosurfaktantach, surfaktantach ze źródeł odnawialnych oraz na związkach chelatujących o obniżonym niekorzystnym oddziaływaniu na środowisko” o numerze RPZP.01.01.00-32-0014/18 dla firmy **RADEX** Zbigniew i Tomasz Nagay sp. j.
6. Kierownik prac - Analiza jakościowa i ilościowa dostarczonego produktu pod kątem zawartości składników kompozycji zapachowej dla firmy **RADEX** Zbigniew i Tomasz Nagay sp. j.
7. Główny wykonawca prac naukowo-badawczych zleconych przez **Ajinomoto Co., Inc**. w Japonii. Badania objęte zostały umową o zachowaniu poufności.

Kursy i szkolenia:

1. Szkolenie *Ars Mollis* (14.02.2022)
2. Kurs Efekty uczenia w programie studiów (19.11.2021)
3. Internationalising the Engineering Curricula (21-25.11.2019)
4. Kurs Retoryka i wystąpienia publiczne (11-12.06.2015)
5. Kurs Budowanie poczucia własnej wartości (11-12.06.2015)

6. Kurs pedagogiczny kwalifikacyjny dla nauczycieli czynnych zawodowo (16.11.2012 - 17.03.2013)
7. Szkolenie z zakresu przedsiębiorczości (szkolenie w ramach projektu Szkoła Przedsiębiorczości Uniwersytetu Szczecińskiego Kobieta Biznesu) (28.08.2009 - 04.10.2009)

Nagrody, wyróżnienia, stypendia:

1. Nagroda Rektora ZUT za osiągnięcia naukowe I stopnia za rok: 2021
2. Nagroda Rektora ZUT za osiągnięcia naukowe III stopnia za rok: 2019 i 2020
3. Nagroda za najlepszy poster zaprezentowany w ramach sekcji „Chemia organiczna” podczas II Ogólnopolskiego Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów BioOrg 2017
4. Medal Szczecińskiego Towarzystwa Naukowego „*Amicus Scientiae et Veritatis*” (2016)

Zestawienie sumaryczne dorobku naukowego

Mój dorobek naukowy obejmuje **51** artykułów w czasopismach naukowych (w tym **4** opublikowane przed otrzymaniem stopnia doktora), z czego **50** opublikowanych zostało w czasopismach znajdujących się w bazie JCR, o sumarycznym współczynniku wpływu *Impact Factor* wynoszącym **211,55** (w tym IF = 200,30 po doktoracie). Liczba cytowań moich prac wg bazy Web of Science wynosi **362** (**257** – z wyłączeniem autocytowań), a index Hirscha **12**. W moim dorobku po uzyskaniu stopnia naukowego doktora znajduje się **8** rozdziałów w monografiach (w tym **3** autorskie) oraz **40** publikacji w materiałach konferencyjnych (w tym **4** autorskie). Wyniki mojej pracy badawczej były prezentowane **64** razy (**42** po uzyskaniu stopnia naukowego doktora), w formie **11** wystąpień ustnych (**10** wygłoszonych osobiście) lub **53** posterów (**38** zaprezentowanych osobiście) na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych. Po uzyskaniu stopnia doktora zostałam współtwórczynią **14** patentów i **9** zgłoszeń patentowych.

Wykaz dorobku naukowego

Zestawienie liczbowe czasopism, w których opublikowano prace naukowe:

Nazwa czasopisma	Rok wydania	Liczba publikacji	IF*	IF_5	Suma punktów MEiN	Liczba cytowań**
Przed uzyskaniem stopnia doktora						
Przemysł Chemiczny	2013	1	0,367	0,370	40	3
Molecules	2013	1	2,416	5,110	100	28
Magnetic Resonace in Chemistry	2015	1	1,226	2,022	40	1
RSC Advances	2015	1	3,289	3,748	100	21
SUMA[1]		**4**	**7,298**	**11,250**	**280**	**53**
Po uzyskaniu stopnia doktora						
Chemik nauka-technika-rynek	2016	1	-	-	20	2
Journal of Molecular Liquids	2016	4	3,648	6,132	100	13
	2019		5,065	6,132	100	18
	2020		6,165	6,132	100	3
	2022		6,633	6,132	100	1
Polish Journal of Chemical Technology	2016	1	0,725	1,314	20	23
International Journal of Biological Macromolecules	2016	1	3,671	7,626	100	12
Bulgarian Chemical Communications	2017	3	0,242	0,322	5	4
	2017		0,242	0,322	5	1
	2017		0,242	0,322	5	0
Tenside Surfactants Detergents	2017	1	0,819	0,994	40	5
Journal of Porous Materials	2018	1	1,947	2,287	70	3
Molecules	2019	8	3,267	5,110	140	41
	2019		3,267	5,110	140	18
	2020		4,412	5,110	140	13
	2021		4,927	5,110	140	7
	2021		4,927	5,110	140	3
	2021		4,927	5,110	140	2
	2021		4,927	5,110	140	1
	2022		4,927	5,110	140	4
ChemistrySelect	2019	1	1,811	2,112	40	3
RSC Advances	2020	4	3,361	3,748	100	38

	2020		3,361	3,748	100	19
	2021		4,036	3,748	100	2
	2022		4,036	3,748	100	0
Journal of Thermal Analysis and Calorimetry	2020	1	4,626	3,641	70	1
Coatings	2021	2	3,236	3,312	100	1
	2021		3,236	3,312	100	0
Polymers	2021	3	4,967	5,063	100	11
	2021		4,967	5,063	100	1
	2023		4,967	5,063	100	0
Materials	2021	3	3,748	4,042	140	7
	2021		3,748	4,042	140	6
	2021		3,748	4,042	140	3
International Journal of Molecular Sciences	2021	7	6,208	6,628	140	15
	2021		6,208	6,628	140	9
	2021		6,208	6,628	140	6
	2022		6,208	6,628	140	3
	2022		6,208	6,628	140	0
	2022		6,208	6,628	140	0
	2022		6,208	6,628	140	0
Polimery	2021	1	1,528	1,233	100	0
Pharmaceutics	2021	1	6,525	7,227	100	4
Biochemical Engineering Journal	2022	1	4,446	4,455	100	3
Frontiers in Pharmacology	2022	1	5,988	6,455	100	3
Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	2023	1	6,064	5,497	100	0
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	2023	1	5,589	5,500	100	0
SUMA[2]		**47**	**192,424**	**210,042**	**4795**	**309**
SUMA[1] +SUMA[2]		**51**	**199,722**	**221,292**	**5075**	**362**

*** IF z roku publikacji; ** według bazy Web of Science (stan na 10.03.2023)**

Ossowicz-Rupniewska
.....
(podpis wnioskodawcy)