

AUTOREFERAT

dr inż. Łukasz Lamch

Wydział Chemiczny

Politechnika Wrocławska

Wrocław

2025

1. Imię i nazwisko

Łukasz Lamch

2. Posiadane dyplomy oraz stopnie naukowe

- 05.01.2018 **Doktor**
Politechnika Wroclawska Wydział Chemiczny
Dziedzina: nauki techniczne
Dyscyplina naukowa: technologia chemiczna
Promotor: prof. dr hab. inż. Kazimiera A. Wilk
Recenzent: prof. dr hab. inż. Jan Hupka
Recenzent: prof. dr hab. inż. Piotr Sobota
Temat: „Synteza i właściwości nowych funkcjonalizowanych micel polimerowych o znaczeniu terapeutycznym”
- 02.07.2013 **Magister inżynier**
Politechnika Wroclawska Wydział Chemiczny
Kierunek: technologia chemiczna
Specjalność: procesy i produkty chemiczne
Promotor: prof. dr hab. inż. Kazimiera A. Wilk
Temat: „Enkapsulowanie wybranych fotouczulaczy w micelach kopolimerów blokowych”
- 05.02.2012 **Inżynier**
Politechnika Wroclawska Wydział Chemiczny
Kierunek: technologia chemiczna
Specjalność: procesy i produkty chemiczne
Promotor: prof. dr hab. inż. Kazimiera A. Wilk
Temat: „Synteza biodegradowalnych związków powierzchniowo czynnych typu amidoestrów”

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 01.10.2019 – obecnie **Adiunkt naukowo-dydaktyczny**
Politechnika Wroclawska
Wydział Chemiczny
- 02.10.2017 – 01.10.2019 **Asystent naukowo-dydaktyczny**
Politechnika Wroclawska
Wydział Chemiczny

4. Wskazanie osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe wynikające z 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.) stanowi monotematyczny cykl publikacji naukowych pt. „*Nanocząstki polimerowe typu core-shell jako nośniki substancji bioaktywnych o zróżnicowanej hydrofobowości: projektowanie bloków budulcowych, racjonalne metody wytwarzania, charakterystyka*”

4.2. Wykaz prac stanowiących monotematyczny cykl publikacji naukowych

Osiągnięcie naukowe stanowi 9 artykułów, składających się na monotematyczny cykl publikacji o sumarycznym współczynniku wpływu (ang. *Impact Factor*, IF) równym **42,816**. Oświadczenia współautorów potwierdzające ich indywidualny wkład w powstanie artykułów zawartych w monotematycznym cyklu publikacji dołączono do wniosku.

Poz.	Publikacja	IF <i>MEiN</i>	Wkład autorski	Autor Korespondencyjny <i>Corresponding author</i>
[H1]	Łukasz Lamch , Sylwia Ronka, Piotr Warszyński, Kazimiera A.Wilk; <i>NMR studies of self-organization behavior of hydrophobically functionalized poly(4-styrenosulfonic-co-maleic acid) in aqueous solution</i> , Journal of Molecular Liquids, 2020, 308, 112990. Mój udział w powstanie tej publikacji obejmował sformułowanie problemu naukowego, opracowanie koncepcji badań (zwłaszcza w zakresie opracowania syntezy nowatorskich materiałów amfifilowych – hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów) i wyborze metodologii badawczych, przeprowadzeniu części badań i interpretacji ich wyników, przygotowaniu tekstu oraz materiału graficznego, a także przygotowanie i wysłanie manuskryptu do czasopisma oraz odpowiedzi na pytania recenzentów.	6,165 100	60%	tak
[H2]	Łukasz Lamch , Sylwia Ronka, Izabela Moszyńska, Piotr Warszyński, Kazimiera A. Wilk, <i>Hydrophobically functionalized poly(acrylic acid) comprising the ester-type labile spacer: Synthesis and self-organization in water</i> , Polymers, 2020, 12, 1185.	4,329 100	55%	tak

	Mój udział w powstanie tej publikacji obejmował sformułowanie problemu naukowego, opracowanie koncepcji badań (zwłaszcza w zakresie opracowania syntezy nowatorskich materiałów amfifilowych – hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów) i wyborze metodologii badawczych, przeprowadzeniu części badań i interpretacji ich wyników, przygotowaniu tekstu oraz materiału graficznego, a także przygotowanie i wysłanie manuskryptu do czasopisma oraz odpowiedzi na pytania recenzentów.			
[H3]	Mohamed M. Abdelghafour, Ágoston Orbán, Ágota Deák, Łukasz Lamch , Éva Frank, Roland Nagy, Adél Ádám, Pál Sipos, Eszter Farkas, Ferenc Bari, László Janovák, <i>The Effect of Molecular Weight on the Solubility Properties of Biocompatible Poly(ethylene succinate) polyester</i> , Polymers, 2021, 13, 2725.	4,967 100	25%	nie
	Mój udział w powstanie tej publikacji obejmował opracowanie koncepcji badawczej oczyszczania poli(bursztynianu etylenu) z wykorzystaniem obliczeń parametrów mieszalności i rozpuszczalności, przeprowadzenie wybranych syntez i pomiarów, zwłaszcza w zakresie oceny rozpuszczalności poli(bursztynianu etylenu). Brałem istotny udział w przygotowaniu manuskryptu, rysunków i odpowiedzi na pytania recenzentów. Kierowałem grantem, (Międzynarodowy Fundusz Wyszehradzki, numer 51910256), który pozwolił na przeprowadzenie badań na Uniwersytecie w Segedynie.			
[H4]	Mohamed M. Abdelghafour, Ágoston Orbán, Ágota Deák, Łukasz Lamch , Éva Frank, Roland Nagy, Szilveszter Ziegenheim, Pál Sipos, Eszter Farkas, Ferenc Bari and László Janovák; <i>Biocompatible poly(ethylene succinate) polyester with molecular weight dependent drug release properties</i> ; International Journal of Pharmaceutics, 2022, 618, 121653.	5,800 100	25%	nie
	Mój udział w powstanie tej publikacji obejmował opracowanie koncepcji i przeprowadzenie obliczeń parametrów mieszalności i rozpuszczalności dla odpowiednich par polimer – substancja bioaktywna. Brałem istotny udział w przygotowaniu manuskryptu, rysunków i odpowiedzi na pytania recenzentów. Kierowałem grantem (Międzynarodowy Fundusz Wyszehradzki, numer 51910256), który pozwolił na przeprowadzenie badań na Uniwersytecie w Segedynie.			
[H5]	Łukasz Lamch , Kazimiera A. Wilk, Imre Dékány, Ágota Deák, Viktória Hornok, and László Janovák; <i>Rational Mitomycin Nanocarriers Based on Hydrophobically Functionalized Polyelectrolytes and Poly(lactide-co-glycolide)</i> ; Langmuir, 2022, 38, 5404-5417.	3,900 100	60%	tak
	Mój udział w powstanie tej publikacji obejmował sformułowanie problemu naukowego, opracowanie koncepcji badań i wyborze metodologii badawczych, przeprowadzeniu badań i interpretacji ich wyników, przygotowaniu tekstu oraz materiału graficznego, a także przygotowaniu i wysłaniu manuskryptu do czasopisma oraz odpowiedzi na pytania recenzentów. Kierowałem grantem (Międzynarodowy Fundusz Wyszehradzki, numer 51910256), który umożliwił mi badania na Uniwersytecie w Segedynie.			

[H6]	Łukasz Lamch , <i>Membrane-assisted core-shell entrapment technique as a powerful tool for curcumin encapsulation</i> , Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2023, 661, 130938.	5,200 70	100%	tak
	Mój udział w postanie tej publikacji obejmował sformułowanie problemu naukowego, opracowanie koncepcji badań i wyborze metodologii badawczych, przeprowadzeniu wszystkich badań i obliczeń oraz interpretacji ich wyników, przygotowanie tekstu oraz materiału graficznego, a także przygotowanie i wysłanie manuskryptu do czasopisma oraz odpowiedzi na pytania recenzentów.			
[H7]	Łukasz Lamch , <i>Resveratrol loaded core-shell nanoparticles – The use of membrane emulsifier for nanocarriers’ control and upscaling</i> , Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2023, 86, 104647.	5,000 70	100%	tak
	Mój udział w postanie tej publikacji obejmował sformułowanie problemu naukowego, opracowanie koncepcji badań i wyborze metodologii badawczych, przeprowadzeniu wszystkich badań i obliczeń oraz interpretacji ich wyników, przygotowanie tekstu oraz materiału graficznego, a także przygotowanie i wysłanie manuskryptu do czasopisma oraz odpowiedzi na pytania recenzentów.			
[H8]	Łukasz Lamch , Przemysław Szklarz, <i>Effect of Temperature and Composition on the Loading of Curcumin into PLGA/PLLA Core–Shell Nanoparticles Stabilized by Hydrophobically Functionalized Polyelectrolytes</i> , Industrial & Engineering Chemistry Research 2024, 63, 10279–10290.	3,800 140	85%	tak
	Mój udział w postanie tej publikacji obejmował sformułowanie problemu naukowego, opracowanie koncepcji badań i wyborze metodologii badawczych, przeprowadzeniu większości badań i obliczeń oraz interpretacji ich wyników, przygotowanie tekstu oraz materiału graficznego, a także przygotowanie i wysłanie manuskryptu do czasopisma oraz odpowiedzi na pytania recenzentów. Kierowałem grantem, który umożliwił pozyskanie funduszy na zakup oprogramowania i rozbudowę reaktora, wykorzystanych do obliczeń optymalizacyjnych i przeprowadzenia procesów otrzymywania nanonośników (SONATA 2021, numer 2021/43/D/ST8/01992)			
[H9]	Łukasz Lamch , Rafał Szukiewicz, <i>Entrapment of Amphipathic Drugs in Core–Shell Polymeric Nanoparticles under Batch Conditions – The Role of Control and Solubility Parameters</i> , Langmuir 2024, 40, 21186–21198.	3,700 140	85%	tak
	Mój udział w postanie tej publikacji obejmował sformułowanie problemu naukowego, opracowanie koncepcji badań i wyborze metodologii badawczych, przeprowadzeniu większości badań i obliczeń oraz interpretacji ich wyników, przygotowanie tekstu oraz materiału graficznego, a także przygotowanie i wysłanie manuskryptu do czasopisma oraz odpowiedzi na pytania recenzentów.			
	Sumaryczny IF cyklu publikacji	42,816		

4.3 Cel naukowy i opis osiągniętych wyników

4.3.1. Wprowadzenie

Jednym z najszybciej rozwijających się sektorów produkcji przemysłowej są tzw. organiczne chemikalia wysokoprzetworzone (ang. *organic fine chemicals*, OFC). Jest to grupa związków, charakteryzujących się: niewielką skalą produkcji (poniżej 1000 t/rok) (1), wysoką ceną (2), a także koniecznością bardzo dokładnego oczyszczenia po otrzymaniu (3). Z cechami tymi związane są również dwa inne istotne aspekty: brak możliwości ich zastąpienia tańszymi zamiennikami w określonych zastosowaniach, a także niewielkie zużycie / zapotrzebowanie, często połączone z dużą aktywnością przy bardzo niskich stężeniach. Według aktualnie obowiązującego dokumentu BREF cechą charakterystyczną tego sektora jest wykorzystywanie do produkcji określonych związków zarówno technik okresowych, jak i ciągłych lub półciągłych, które równolegle są uznane za najlepsze dostępne techniki wytwarzania (ang. *Best Available Techniques*, BAT) [1]. Do organicznych chemikaliów wysokoprzetworzonych zaliczamy m. in. aktywne substancje lecznicze (ang. *active pharmaceutical ingredients*, API), dodatki do tworzyw sztucznych, barwniki, surfaktanty, polimery specjalistyczne i pestycydy. Szczególne wymagania, zwłaszcza odnośnie czystości, stawiane są tym przedstawicielom tej grupy produktów, które mają być wprowadzane do organizmu lub mieć kontakt ze skórą. Powinny być one przede wszystkim nietoksyczne i niewywołujące odpowiedzi immunologicznej lub alergicznej, a także biodegradowalne i pozbawione do tendencji do akumulowania się w organizmie [2]. Jednocześnie poszukiwane są produkty wielofunkcyjne, a więc takie, które mogą spełniać kilka funkcji jednocześnie, np.: modyfikatora lepkości i związku antymikrobalnego, plastyfikatora i czynnika ułatwiającego biodegradację czy stabilizatora układu koloidalnego i regulatora pH.

Zagadnienie dostarczania substancji aktywnej, np.: leku, czynnika antymikrobiałnego czy antyoksydantu, do miejsca docelowego w organizmie stanowi istotne zagadnienie współczesnej inżynierii chemicznej i technologii farmaceutycznej [2,3]. O ile wprowadzenie nowej substancji aktywnej (API) na rynek związane jest z kosztownym procesem rejestracji i wieloetapowych badań, o tyle możliwość poprawy biodostępności istniejących leków powiązana jest przede wszystkim z konstruowaniem nowych układów nośnikowych. Polimery specjalistyczne, surfaktanty czy plastyfikatory mogą stanowić materiały („bloki”) budulcowe do wytwarzania nośników dla istniejących substancji aktywnych. Wiele grup substancji, np. hydrofobowe poliestry [4] czy kopolimery blokowe poli(tlenku etylenu) i poli(tlenku propylenu) [5-7], jest od dawna stosowanych do konstruowania nośników leków i innych substancji bioaktywnych, a ponadto charakteryzuje się dobrze przebadaną biogodnością i biokompatybilnością. Modyfikacja ich właściwości na drodze chemicznej i/lub fizycznej umożliwia umieszczenie w nośniku substancji o zróżnicowanej charakterystyce chemicznej, zarówno hydrofilowych, amifilowych i hydrofobowych, wrażliwych na światło, utlenianie czy zmiany pH, itp. Podejście takie umożliwia pełne wykorzystanie potencjału aplikacyjnego już wprowadzonych na rynek API [8-12] czy substancji bioaktywnych pochodzenia naturalnego [12]. Jednocześnie konieczne jest opracowanie odpowiednich procesów i operacji jednostkowych, obejmujących zarówno chemiczną modyfikację substancji aktywnej lub składników nośnika, jak i procesy fizyczne, prowadzące do wytworzenia stabilnego układu nośnikowego, zwykle o charakterze koloidalnym [4-6,12-14]. Bardzo obiecującymi nośnikami substancji bioaktywnych są nanocząstki polimerowe typu rdzeń-otoczka (rdzeń-powłoka, ang. *core-shell*), które składają się z dwóch, różniących się od siebie mikrośrodków – matrycy polimerowych: wewnętrznego rdzenia i zewnętrznej powłoki [2,5,8,9].

Podstawą projektowania koloidalnych układów nośnikowych jest dobór odpowiednich procesów i operacji jednostkowych, które prowadzą do uzyskania stabilnych i powtarzalnych właściwości tych nanoproductów. Bardzo istotne jest podkreślenie faktu, że w przypadku wykorzystania polimerów czy oligomerów ich właściwości w stanie koloidalnym mogą się diametralnie różnić od tych, które wykazują one w formie nierozdrobnionej (ang. *bulk*). Swój ostateczny kształt, a więc także i charakterystycznie, pożądane właściwości, nanonośniki uzyskują zwykle dzięki szeregom procesów o charakterze fizycznym, które stanowią istotę odpowiednich operacji jednostkowych, np.: mieszania, rozpuszczania czy aglomeracji [4-14]. Z drugiej strony reakcje chemiczne, a więc procesy jednostkowe, stanowią zazwyczaj podstawę metodologii otrzymywania bloków budulcowych dla określonych nanonośników [2,5,15]. Ze względu na charakter nanoproductów, przeznaczonych do zastosowań biomedycznych, wszystkim tym procesom stawiane są odpowiednie wymagania. Przede wszystkim powinny one przebiegać w łagodnych warunkach, tak, aby zapobiec degradacji substancji aktywnej czy bloków budulcowych nośnika. Poza tym kontakt substancji aktywnej ze wszystkimi czynnikami, które mogą mieć na nią negatywny wpływ, powinien być ograniczony do minimum [2,5,10]. Wreszcie otrzymywane nanoproducty czy bloki budulcowe powinny charakteryzować się doskonałą czystością, zwłaszcza w aspekcie usunięcia reagentów pomocniczych i pozostałości rozpuszczalników. W celu pogodzenia wszystkich w/w celów może istnieć konieczność opracowania i zoptymalizowania nowych lub zmodyfikowanych procesów czy operacji jednostkowych, tak, aby zapewnić doskonałą jakość produktu końcowego przy akceptowalnej kosztowności i skali produkcji [6-18].

Istotnym zagadnieniem, związanym z umieszczaniem substancji aktywnych w nośnikach polimerowych, jest ich ograniczona pojemność ładunkowa, wynikająca m. in. z mobilności łańcuchów makromolekuł, obecności faz krystalicznych czy niekorzystnymi wartościami temperatur przejść fazowych. Jedną z możliwości modyfikacji przestrzeni

załadunkowej nanocząstek typu *core-shell* jest zastosowanie plastyfikatorów oligomerycznych i polimerycznych, a zatem związków o stosunkowo dużej masie cząsteczkowej, które są termodynamicznie mieszalne z określonymi polimerami, powodując zmianę ich właściwości termicznych, zwłaszcza obniżenie temperatury zeszklenia [2,4,5]. W przypadku plastyfikatorów, będących poliestrami, dodatkową zaletą jest stosunkowo łatwa biodegradacja, a także kompatybilność z wieloma polimerami, stosowanymi jako składniki budulcowe nośników substancji bioaktywnych [19]. Takie opracowanie odpowiednich operacji jednostkowych w skali nano może umożliwić znaczącą poprawę nie tylko pojemności załadunkowej nanocząstek, a również m.in. modyfikację kinetyki uwalniania substancji aktywnej. Bardzo pomocnymi narzędziami, umożliwiającymi efektywne przewidywanie właściwości nowoprojektowanych plastyfikatorów oligomerycznych i polimerycznych, są różnego rodzaju metody obliczeniowe, oparte o tzw. inkrementy grupowe [6,7,19-23]. Pozwalają one szacować wartości szeregu wielkości fizykochemicznych, m. in. parametrów rozpuszczalności (δ) i ich składowych: sił dyspersyjnych – δ_D , oddziaływań polarnych – δ_P i wiązań wodorowych – δ_H , a także temperatur przejść fazowych w układach polimerowych, przy założeniu, że poszczególne elementy strukturalne mają określony, addytywny wkład do całkowitej wartości. Oczywiście istnieje szereg poprawek, które znacząco poprawiają dokładność wyznaczania wartości, m. in. uwzględniając sąsiedztwo innych ugrupowań chemicznych, dane doświadczalne znanych parametrów fizykochemicznych czy średnią masę cząsteczkową w przypadku oligomerów ./ polimerów [19-22]. W przypadku nośników substancji aktywnej plastyfikator, zwłaszcza jeżeli stosowany jest w większej ilości, nie powinien pogarszać kompatybilności w układzie substancja aktywna – matryca polimerowa. Dokładne opisanie właściwości takich układów z wykorzystaniem metod teoretycznych i empirycznych jest szczególnie istotne w kontekście doboru operacji jednostkowych dla procesów enkapsulacji przy powiększaniu skali produkcji.

Dotychczas w literaturze naukowej hydrofobowo funkcjonalizowane polielektrolity (ang. *hydrophobically functionalized polyelectrolites*, HF-PE) nie zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem agregacji i możliwości adsorpcji na powierzchniach międzyfazowych. To ostatnie zjawisko stanowi podstawę wykorzystania HF-PE jako stabilizatorów różnego rodzaju nanocząstek polimerowych, w tym wykorzystywanych jako nośniki substancji biologicznie aktywnych. W dotychczasowej literaturze nie były znane próby opracowania nośników substancji bioaktywnych w postaci nanocząstek polimerowych typu *core-shell*, które wykorzystywałyby wysoki potencjał HF-PE jako czynników stabilizujących. Dodatkowo kwestia projektowania nowych układów nośnikowych rzadko obejmuje kompleksową analizę nie tylko samego układu matryca polimerowa – substancja aktywna, ale także optymalizację warunków otrzymywania, możliwość zastosowania dodatków, np. plastyfikatorów, umożliwiających znaczące zwiększenie ilości substancji aktywnej, którą można wprowadzić do nośnika, czy ocenę możliwości powiększenia skali produkcji.

Ze względu na wysoki koszt wprowadzenia do obrotu nowych substancji aktywnych opracowanie nośników dla tych istniejących i dobrze przebadanych stanowi bardzo pożądane zagadnienie z uwagi na możliwość poprawienia ich biodostępności, a więc także i np.: efektów terapeutycznych, w stosunkowo prosty, mniej kosztochłonny i szybszy sposób. Zagadnienie to stanowi odpowiedź na rosnące koszty leczenia czy zapobiegania wielu chorobom, a także potrzebę wykorzystania substancji pochodzenia naturalnego o udowodnionym potencjale prozdrowotnym. Dodatkowo opracowanie ścieżek postępowania w przypadku projektowania i wytwarzania nośników dla substancji o zróżnicowanej charakterystyce chemicznej pozwoli w przyszłości na znaczące przyspieszenie i uproszczenie tego procesu. W przypadku krajów niedysponujących ogromnymi środkami i zapleczem dla projektowania nowych substancji leczniczych, takich jak Polska, podejście takie może stanowić podstawę dla rozwoju przemysłu farmaceutycznego, ale także np.: spożywczego, co

nie byłyby możliwe bez opracowania układów nośnikowych z wykorzystaniem znanych bloków budulcowych.

4.3.2. Cel naukowy

Głównym celem naukowym prowadzonych przeze mnie badań było zaprojektowanie i zsyntezowanie bloków budulcowych o zróżnicowanym charakterze (amfifilowym i hydrofobowym), przeznaczonych do wytwarzania nanonośników substancji biologicznie aktywnych, a także opracowanie nowych operacji jednostkowych, prowadzących do otrzymania z ich wykorzystaniem stabilnych nośników polimerowych typu *core-shell* o dużym potencjale aplikacyjnym. Szczegółowe cele praktyczne prowadzonych badań obejmowały otrzymanie nanonośników dla substancji o zróżnicowanej hydrofobowości z wykorzystaniem w/w bloków budulcowych, a także zoptymalizowanie procesów ich otrzymywania w skali laboratoryjnej oraz z wykorzystaniem technik skalowalnych w warunkach przemysłowych (emulgacja membranowa, procesy okresowe w układach zbiornikowych). Ważnym aspektem pracy było wykorzystanie dostępnych technik obliczeniowych w kontekście badań optymalizacyjnych, zwłaszcza parametrów mieszalności i rozpuszczalności, a także ich składowych, wyznaczonych m. in. przy użyciu metod inkrementów grupowych. Dobór warunków otrzymywania nanonośników, poparty rozważaniami teoretycznymi i dokładną analizą właściwości produktów, umożliwia uzyskanie znaczącej poprawy stężenia substancji aktywnej w matrycy polimerowej nanonośników koloidalnych. Prowadzone badania wpisują się w nowoczesny trend poszukiwania lepszych składników budulcowych, dedykowanych do pełnienia określonych funkcji, które mają przewagę np.: w postaci optymalnej aktywności przy niższych stężeniach czy lepszej kompatybilności z substancją aktywną.

4.3.3. Omówienie wyników

Opis osiągnięcia badawczego został podzielony na trzy części, przedstawione w kolejnych podrozdziałach 4.3.3.1, 4.3.3.2 i 4.3.3.3, na podstawie których wyciągnięto całościowe wnioski (podrozdział 4.3.3.4):

- Pierwszy etap obejmował zaprojektowanie i wytworzenie, przy wykorzystaniu odpowiednich procesów i operacji jednostkowych, składników, „bloków budulcowych” dla nanoosników typu *core-shell*, o charakterze amfifilowym (**H1** i **H2**) – hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów, a także hydrofobowym (**H3** i **H4**) – oligomerów poli(bursztynianu etylenu). Dokładana analiza fizykochemiczna tych substancji, zwłaszcza w kontekście ich zdolności agregacyjnych (w przypadku związków amfifilowych) czy rozpuszczalności (w przypadku pochodnych hydrofobowych), pozwoliła na określenie wstępnych warunków ich wykorzystania.
- Drugi etap prac obejmował skonstruowanie nanoosników i zoptymalizowanie metodologii ich wytwarzania dla trzech substancji bioaktywnych: amfifilowej mitomycyny C – leku przeciwnowotworowego pochodzenia biotechnologicznego oraz hydrofobowych związków pochodzenia roślinnego o dużym potencjale prozdrowotnym – kurkuminy i resweratrolu (**H5**, **H6** i **H7**). Badania te miały na celu opracowanie uniwersalnego podejścia do projektowania i wytwarzania osników koloidalnych, które już w zamyśle ma uwzględniać powiększenie skali ich otrzymywania.
- Trzeci etap dotyczył wykorzystania procesów membranowych (**H6** i **H7**) i układów zbiornikowych typu okresowego (**H8** i **H9**) do otrzymania zoptymalizowanych osników, dedykowanych dla każdej substancji aktywnej, przy użyciu nowych operacji jednostkowych. Efektem tego etapu było określenie warunków, dla których

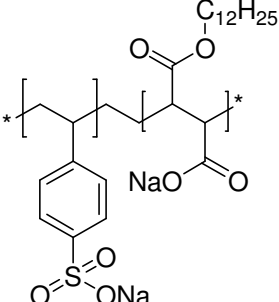
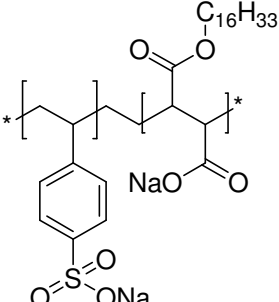
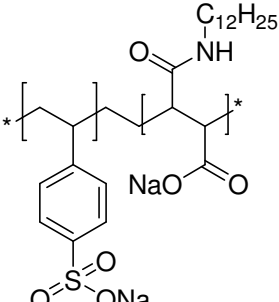
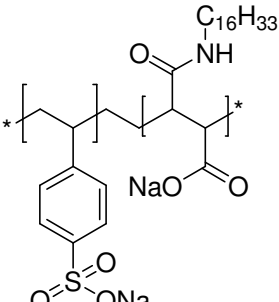
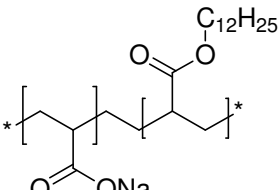
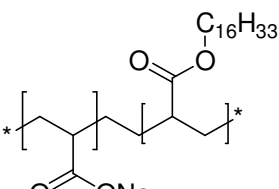
procesy membranowe i prowadzone w układach okresowych typu zbiornikowego charakteryzują się największą efektywnością oraz potencjałem do powiększenia skali produkcji.

Na każdym etapie badań wykorzystywano różnego rodzaju metody obliczeniowe, zarówno oparte o modelowanie molekularnie, w przypadku substancji amfifilowych w roztworach wodnych, jak i wyznaczenie parametrów mieszalności i rozpuszczalności, a także ich elementów składowych sił dyspersyjnych, oddziaływań polarnych i wiązań wodorowych, oraz temperatur przejść fazowych z wykorzystaniem metod inkrementów grupowych.

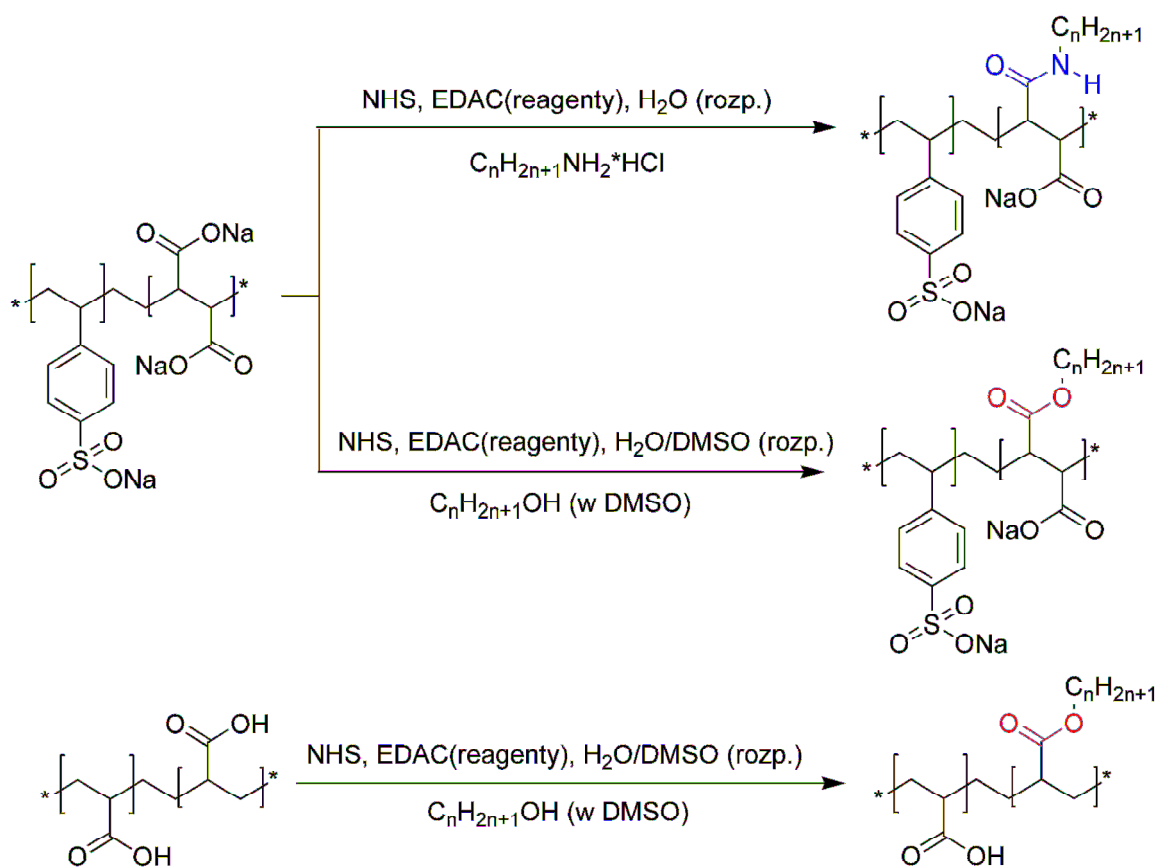
4.3.3.1. Hydrofobizacja polielektrolitów i polimerów jako metoda otrzymywania związków wielofunkcyjnych

Badania, dotyczące hydrofobizacji polielektrolitów i polimerów w celu uzyskania związków wielofunkcyjnych, rozpocząłem od hydrofobowej funkcjonalizacji dwóch klas polielektrolitów (polianionów), różniących się właściwościami ugrupowań zdolnych do dysocjacji, które stanowią pochodne silnych i słabych kwasów (ugrupowania sulfonowe i karboksylowe, poli(kwas 4-styrenosulfonowy-*co*-maleinowy), [H1]) bądź wyłącznie słabych (ugrupowania karboksylowe, poli(kwas akrylowy), [H2]). Otrzymane produkty różniły się od siebie hydrofobowością, wyrażoną w postaci zmodyfikowanej skali HLB (ang. *hydrophilic-lipophilic balance*), dzięki zastosowaniu zróżnicowanych długości łańcuchów alkilowych i stopni obsadzenia łańcuchami alkilowymi. W przypadku pochodnych poli(kwasu 4-styrenosulfonowego-*co*-maleinowego) otrzymano związki, zawierające różne typy labilnych łączników – estrowe i amidowe drugorzędowe, co pozwoliło na przeanalizowanie wpływu sztywności struktury na właściwości agregacyjne. Otrzymane związki zestawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Struktury i właściwości zsyntezowanych hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów.

Struktura chemiczna	Skrót i charakterystyka	M_w [kDa]
	<p>PSS-MA-g-C₁₂OH(15%) 15% grup COOH podstawionych łańcuchem dodecylowym (łącznik estrowy)</p>	23,1
	<p>PSS-MA-g-C₁₂OH(40%) 40% grup COOH podstawionych łańcuchem dodecylowym (łącznik estrowy)</p>	28,4
	<p>PSS-MA-g-C₁₆OH(15%) 15% grup COOH podstawionych łańcuchem heksadecylowym (łącznik estrowy)</p>	24,2
	<p>PSS-MA-g-C₁₆OH(40%) 40% grup COOH podstawionych łańcuchem heksadecylowym (łącznik estrowy)</p>	31,1
	<p>PSS-MA-g-C₁₂NH₂(15%) 15% grup COOH podstawionych łańcuchem dodecylowym (łącznik amidowy II-rzędowy)</p>	23,1
	<p>PSS-MA-g-C₁₂NH₂(40%) 40% grup COOH podstawionych łańcuchem dodecylowym (łącznik amidowy II-rzędowy)</p>	28,3
	<p>PSS-MA-g-C₁₆NH₂(15%) 15% grup COOH podstawionych łańcuchem heksadecylowym (łącznik amidowy II-rzędowy)</p>	24,2
	<p>PSS-MA-g-C₁₆NH₂(40%) 40% grup COOH podstawionych łańcuchem heksadecylowym (łącznik amidowy II-rzędowy)</p>	31,1
	<p>PAA-g-C₁₂OH(15%) 15% grup COOH podstawionych łańcuchem dodecylowym (łącznik estrowy)</p>	135
	<p>PAA-g-C₁₂OH(40%) 40% grup COOH podstawionych łańcuchem dodecylowym (łącznik estrowy)</p>	193
	<p>PAA-g-C₁₆OH(15%) 15% grup COOH podstawionych łańcuchem heksadecylowym (łącznik estrowy)</p>	147
	<p>PAA-g-C₁₆OH(40%) 40% grup COOH podstawionych łańcuchem heksadecylowym (łącznik estrowy)</p>	225

Kluczową właściwością hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów (HF-PE), zarówno pochodnych poli(kwasu 4-styrenosulfonowego-co-maleinowego), jak i poli(kwasu akrylowego), jest obecność wiązań podatnych na hydrolizę / biodegradację, takich jak estrowe czy amidowe drugorzędowe, pomiędzy fragmentami o charakterze hydrofilowym i hydrofobowym. Związki z labilnymi łącznikami są bezpieczniejsze dla środowiska, a także mogą być stosowane w przemyśle kosmetycznym i farmaceutycznym, m. in. jako składniki nośników dla substancji biologicznie aktywnych. Metody otrzymywania i oczyszczania HF-PE obejmują procesy estryfikacji lub amidowania Steglicha, prowadzone w łagodnych warunkach (temperatura pokojowa lub nieznacznie podwyższona, środowisko wodne lub mieszanina DMSO:woda, ciśnienie atmosferyczne), a więc sprzyjających stabilności otrzymywanych produktów. Oczyszczanie otrzymanych produktów było prowadzone na drodze filtracji (usunięcie wytrąconych produktów ubocznych), dializy wobec wody destylowanej (usunięcie związków małowczątkowych i soli nieorganicznych) oraz liofilizacji (izolacja oczyszczonego produktu z roztworu wodnego). Wykorzystany reagent Steglicha (chlorowodorek N-etylo-N'-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu jest rozpuszczalny zarówno w wodzie, jak i szeregu rozpuszczalników organicznych, co umożliwia efektywne prowadzenie procesów estryfikacji / aminowania także dla reagentów o bardzo dużej polarności, takich jak polianiony w postaci soli sodowych. Są to procesy (aminowanie i estryfikacja Steglicha) i operacje (filtracja / wirowanie, dializa, liofilizacja) jednostkowe spotykane przede wszystkim w przemyśle farmaceutycznym, które charakteryzują się zachowawczym charakterem, a więc ograniczeniem degradacji ugrupowań w cząsteczkach, ale także prowadzące do otrzymywania produktów głęboko oczyszczonych, zwłaszcza z zanieczyszczeń o charakterze małowczątkowym. Schematy syntez przedstawiono na Rysunku 1.



NHS - N-hydroksysukcynimid, EDAC - chlorowodorek N-etylo-N'-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimidu

Rysunek 1. Schematy syntezy hydrofobowo funkcjonalizowanych pochodnych poli(kwasu 4-styrenosulfonowego-*co*-maleinowego) i poli(kwasu akrylowego).

Cechą charakterystyczną wszystkich otrzymanych HF-PE była doskonała rozpuszczalność w wodzie, nawet dla związków o najwyższym stopniu podstawienia ugrupowaniami heksadecylowymi (40%). Jest to bardzo unikalna właściwość dla związków amfifilowych, gdyż umożliwia ich zastosowanie w formie zarówno bardzo rozcieńczonych roztworów, jak i układów stężonych – w przypadku pochodnych poli(kwasu akrylowego) obserwowany był znaczny wzrost lepkości zwłaszcza dla wysokich stężeń. Szczegółowe rozważania na ten temat zostały przedstawione w publikacjach: [**H1**] – dla pochodnych poli(kwasu 4-styrenosulfonowego-*co*-maleinowego), oraz [**H2**] – dla pochodnych poli(kwasu akrylowego).

Przeprowadzona kompleksowa analiza otrzymanych produktów, z wykorzystaniem m. in. zaawansowanych i wysokorozdzielczych technik NMR (NMR dyfuzyjny (DOSY NMR),

efekt jądrowy Overhausera w NMR, pomiary czasów relaksacji T_1 i T_2), pozwoliła mi na ocenę przydatności poszczególnych HF-PE w kontekście ich zachowań samoagregacyjnych. Umożliwiła ona wyciągnięcie szeregu obserwacji i wniosków, także w aspekcie możliwości ich zastosowania do stabilizacji powierzchni międzyfazowych: (i) dla niewielkich stężeń (poniżej ok. 7.5 mg/mL), niezależnie od użytego łącznika i nawet dla najwyższych stopni hydrofobizacji, HF-PE nie mają tendencji do tworzenia większych agregatów wewnątrz- i międzycząsteczkowych; (ii) wiązanie amidowe wykazuje znacznie większą sztywność w porównaniu do estrowego, więc dopiero przy bardzo dużych stężeniach (typowo powyżej około 45 mg/mL) obserwowana jest wyraźna agregacja; (iii) nawet bardzo rozcieńczone roztwory hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów zawierają agregaty w postaci lokalnych pseudomicel o rozmiarach poniżej 2 nm, stanowiących formę wewnątrzcząsteczkowo zwiniętych łańcuchów polielektrolitów; (iv) w przypadku pochodnych poli(kwasu akrylowego), zawierających jedynie słabe ugrupowania kwasowe, możliwe jest ograniczenie tworzenia większych agregatów poprzez zmianę pH / siły jonowej, np.: wprowadzenie soli nieorganicznej. Wyniki te stanowią punkt wyjścia do zastosowania hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów i pozwalają na wstępna ocenę możliwości ich wykorzystania jako składników budulcowych systemów dostarczania substancji bioaktywnych. Obiecującą właściwość stanowi zwłaszcza przewidywana wysoka aktywność przy bardzo niskich stężeniach, która może umożliwić zastosowanie tych związków jako bardzo efektywnych stabilizatorów nanocząstek polimerowych.

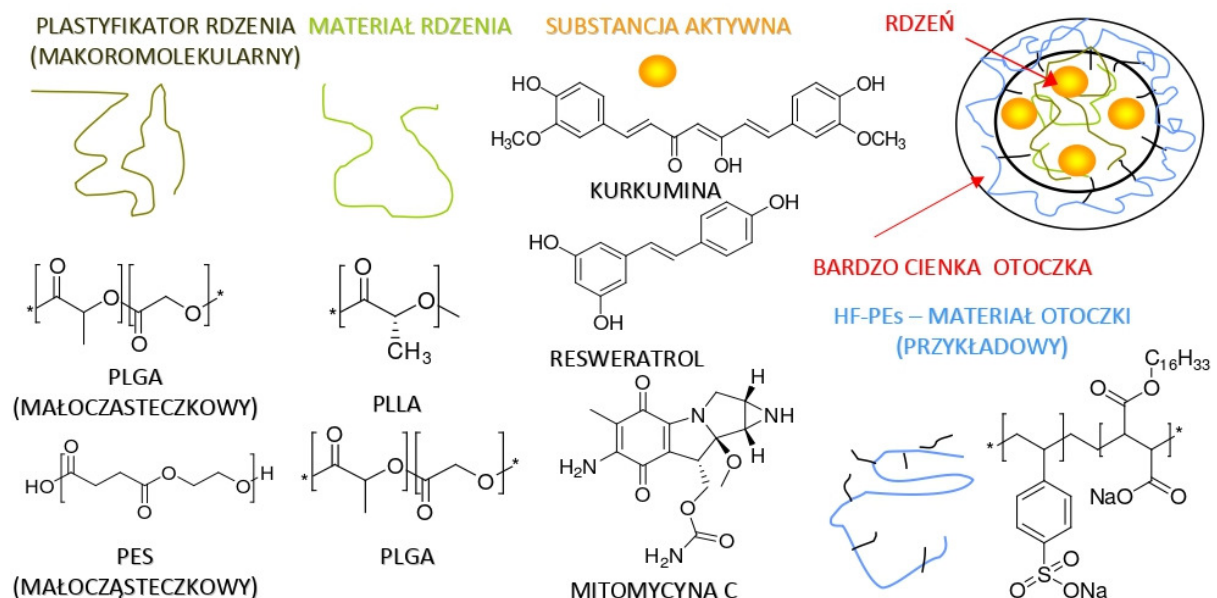
Nośnikiem funkcji hydrofobowej mogą być również polimery (oligomery), zawierające w swojej strukturze fragmenty o charakterze niepolarnym (np.: krótsze lub dłuższe łańcuchy alkilowe), połączone ze sobą labilnymi łącznikami, np.: wiązaniami estrowymi czy amidowymi. Szczególną grupę stanowią biokompatybilne poliestry, takie jak polilaktyd i jego stereoizomery, polikaprolakton czy poli(laktyd-*co*-glikolid), często

stosowane jako matryca polimerowa dla różnego rodzaju związków bioaktywnych, przeważnie o charakterze hydrofobowym lub amfifilowym. Cechami charakterystycznymi tego typu poli- i oligomerów są: (i) połączenie funkcji hydrofobowej i podatności na degradację hydrolityczną; (ii) możliwość sterowania (w ograniczonym zakresie) ich właściwościami poprzez dobór masy cząsteczkowej i określonej proporcji merów różnego typu; (iii) biokompatybilność i brak odpowiedzi immunogenicznej; (iv) odporność na temperaturę, w której polimer staje się plastyczny i możliwe jest jego przetwarzanie. Jednym z polimerów / oligomerów tego typu o dużym potencjale aplikacyjnym jest poli(bursztynian etylenu) (ang. *poly(ethylene succinate)*), PES – produkt bezpośredniej polikondensacji kwasu bursztynowego i glikolu etylenowego. Jedną z jego zalet jest m. in. szybka biodegradacja, ale także doskonała biokompatybilność. W oparciu parametry mieszalności i rozpuszczalności, obliczone z wykorzystaniem metod inkrementów grupowych, dobrane zostały warunki oczyszczania oligomerów PES metodą strąceniową. Udało się zsyntezować, oczyścić i przeanalizować szereg produktów, różniących się czasami syntezy i średnimi masami cząsteczkowymi [H3]. Cechą charakterystyczną były warunki syntezy, które opierały się na ogrzewaniu surowców w temperaturze ok. 185 °C bez użycia jakiegokolwiek katalizatora, który mógłby stanowić zanieczyszczenie w gotowym produkcie [H3, H4]. Z technologicznego punktu widzenia jest to proces jednostkowy, polegający na autokatalitycznej polikondensacji z wykorzystaniem wielokrotnej reakcji estryfikacji, prowadzący do otrzymania produktu o charakterze oligomerycznym. Dokładne warunki syntezy i ich wpływ na właściwości otrzymywanych oligomerów zostały szczegółowo opisane w publikacjach [H3] i [H4]. Dokładna analiza parametrów mieszalności i rozpuszczalności dla poszczególnych produktów o różnych masach cząsteczkowych pozwoliła na znalezienie optymalnych rozpuszczalników, zarówno do procesów odcyszczania, jak i pomiarów lepkości. W przypadku procesów oczyszczania znajomość

parametrów rozpuszczalności potencjalnych rozpuszczalników i polimerów (oligomerów) pozwoliła na opracowanie par „dobry” i „zły” rozpuszczalnik – w przypadku wszystkich mas cząsteczkowych był to tetrahydrofuran („dobry” rozpuszczalnik) i metanol (nierozpuszczalnik). Rozpuszczenie surowego oligomeru w tetrahydrofuranie i stopniowe dodawanie metanolu prowadziło do wytrącenia oczyszczonego produktu, zwłaszcza w kontekście usunięcia nieprzereagowanych substratów lub di- i trimerów. Analiza parametrów mieszalności i rozpuszczalności, z uwzględnieniem wartości krytycznych dla różnych mas cząsteczkowych i skrajnego przypadku „nieskończonej” długości łańcucha polimerowego, pozwoliła również na wyjaśnienie zjawisk, zachodzących w roztworach oligomerów PES. Badania te zostały szczegółowo opisane w publikacjach [H3] i [H4]. Rozważania, odnośnie strącania oligomerów PES w układzie DMSO-woda, zostały potwierdzone i wykorzystane do wytworzenia nośnika nimodypiny (NIMO) [H4]. Hydrofobowy charakter zarówno substancji bioaktywnej (nimodypiny), jak i matrycy polimerowej (oligomerów PES), umożliwił wytworzenie stabilnych nośników przy stosunku DMSO:woda (ułamek objętościowy wody powyżej około 0.25) przekraczającym wartość „krytyczną”, wyznaczoną na podstawie obliczeń parametrów mieszalności i rozpuszczalności. Obserwowany był wpływ masy cząsteczkowej oligomeru PES na zdolność do kontrolowania kinetyki uwalniania NIMO z nanonośników, podczas gdy układ lek – matryca polimerowa wykazywał właściwości synergistyczne odnośnie stabilizacji układu dzięki oddziaływaniom elektrostatycznym. Przeprowadzone badania oligomerów PES wykazały ich duży potencjał aplikacyjny jako materiałów budulcowych dla nośników substancji bioaktywnych, jednocześnie wskazując na możliwość projektowania i przewidywania właściwości nowych materiałów z wykorzystaniem obliczeń parametrów rozpuszczalności i mieszalności.

4.3.3.2. Zaprojektowanie i wytworzenie optymalnych nośników typu *core-shell* w oparciu o obliczenia z wykorzystaniem narzędzi inżynierskich typu metod inkrementów grupowych, w tym oprogramowania HSPiP, z dedykowaną funkcjonalnością dla czynnika aktywnego.

Opracowywanie systemów dostarczania substancji bioaktywnych jest zagadnieniem złożonym i interdyscyplinarnym, wymagającym znacznej wiedzy i umiejętności z zakresu inżynierii chemicznej, procesowej i materiałowej, które musi uwzględniać właściwości substancji aktywnych. Dotychczas w literaturze nie było znane kompleksowe podejście do tej tematyki, uwzględniające projektowanie „bloków budulcowych” z wykorzystaniem m. in. technik obliczeniowych opartych o metody inkrementów grupowych (w tym najbardziej zaawansowanego w tym zakresie oprogramowania HSPiP), optymalizację warunków otrzymywania, a także – docelowo – opracowanie dogodnego sposobu zwiększania skali produkcji. „Blok budulcowy” i substancje aktywne, enkapsułowane w nano-nośnikach typu *core-shell*, zestawiono na Rysunku 2.



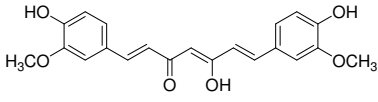
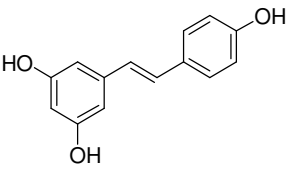
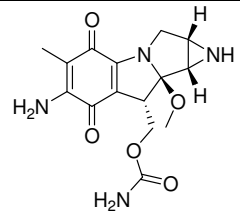
Rysunek 2. Schematy „bloków budulcowych” i substancji aktywnych, enkapsułowanych w nano-nośnikach typu *core-shell*.

W porównaniu do innych układów nośnikowych, np. opartych o procesy samoorganizacji micel polimerowych czy porowatych układów nieorganicznych, nanonośniki polimerowe typu *core-shell* posiadają szereg zalet: (i) możliwość wykorzystania przestrzeni załadunkowej zarówno rdzenia, jak i otoczki, w stosunku do substancji o zróżnicowanym charakterze: hydrofobowym, hydrofilowym i amfifilowym; (ii) ułatwiona kontrola stabilności i ilości enkapsułowanej substancji dzięki wykorzystaniu odpowiednio dobranych środowisk rdzenia (zwykle przestrzeń załadunkowa dla substancji aktywnej) i otoczki (przeważnie odpowiada za stabilność układu); (iii) możliwość enkapsulacji substancji o ograniczonej stabilności w środowisku zewnętrznym dzięki zastosowaniu odpowiedniego materiału otoczki o właściwościach ochronnych; (iv) wykorzystanie optymalnych własności rdzenia i otoczki do możliwie największej kontroli uwalniania substancji aktywnej i biodegradacji składników nośnika. Przeprowadzone przeze mnie badania uwzględniały ocenę wszystkich w/w aspektów stosowania nanonośników typu *core-shell*, ze szczególnym uwzględnieniem charakteru substancji aktywnej.

Do swoich badań wybrałem jako bloki budulcowe nanocząstek typu *core-shell* poliestry: poli(L-laktyd) (PLLA), poli(laktyd-co-glikolid) (PLGA) oraz oligomery poli(bursztynianu etylu) (PES) jako składniki rdzenia, a także hydrofobowo funkcjonalizowane polelektrolity – pochodne poli(kwasu 4-styrenosulfonowego-co-maleinowego) i poli(kwasu akrylowego) w charakterze materiałów tworzących zewnętrzną warstwę otoczki. Związkami biologicznie aktywnymi, enkapsułowanymi w układach *core-shell*, były wielofunkcyjne związki pochodzenia naturalnego (ekstrahowane z roślin) bądź biotechnologicznego o zróżnicowanej hydrofobowości: amfifilowa mitomycyna C (MMC, $\log P = -0.4$) oraz hydrofobowe kurkumina (CUR, $\log P = 3.29$) i resweratrol (RES, $\log P = 3.4$). Inną cechą charakterystyczną wszystkich tych związków jest ich silna tendencja do oddziaływania za pośrednictwem sił dyspersyjnych (Londona) oraz wiązań wodorowych –

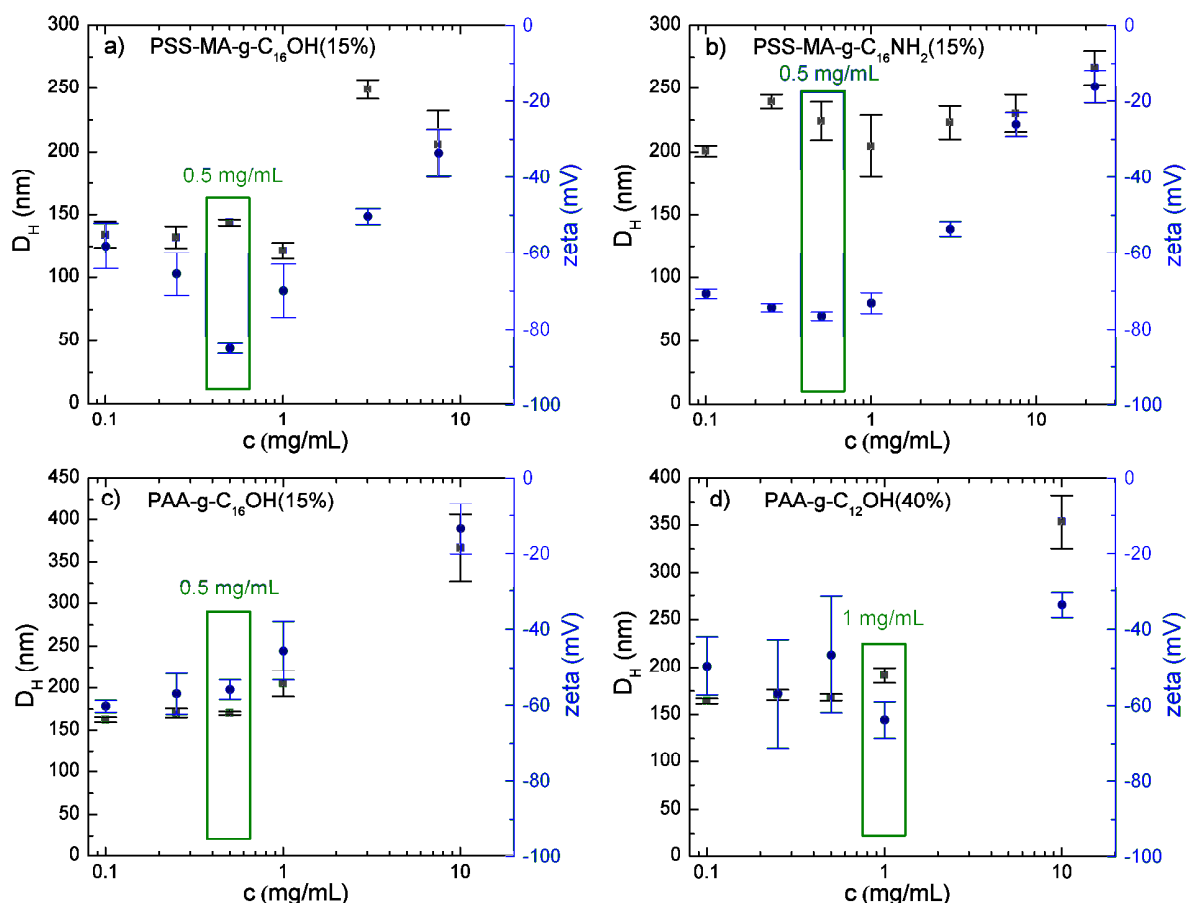
wysokie wartości δ_D i δ_H (powyżej 10 MPa⁰⁵ dla każdej z analizowanych metod, Tabela 2.). Enkapsulacja każdego z tych związków połączona była z koniecznością rozwiązania innego rodzaju trudności, co skutkowało potrzebą opracowania układów nośnikowych z dedykowaną funkcjonalnością. Struktury i właściwości tych substancji zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wykaz badanych substancji aktywnych, ich struktury oraz wartości logP i współczynników rozpuszczalności.

Metoda wyznaczenia wartości δ_D , δ_P , δ_H i δ ,	 CUR (kurkumina) logP = 3.29			 RSV (resweratrol) logP = 3.4			 MMC (mitomycyna C) logP = -0.4		
	Y-MB	$\delta_D = 20.1$	$\delta_P = 8.1$	$\delta_H = 11.3$	$\delta_D = 20.9$	$\delta_P = 6.7$	$\delta_H = 13.1$	$\delta_D = 19.7$	$\delta_P = 11.6$
	$\delta = 24.4$			$\delta = 25.5$			$\delta = 25.3$		
Stefanis-Panayiotou	$\delta_D = 17.3$	$\delta_P = 13.1$	$\delta_H = 23.2$	$\delta_D = 17.9$	$\delta_P = 10.3$	$\delta_H = 28.9$	$\delta_D = 18.7$	$\delta_P = 15.0$	$\delta_H = 10.4$
	$\delta = 31.8$			$\delta = 35.5$			$\delta = 26.1$		
H-vK	$\delta_D = 18.9$	$\delta_P = 4.4$	$\delta_H = 15.2$	$\delta_D = 19.3$	$\delta_P = 4.8$	$\delta_H = 18.0$	$\delta_D = 18.6$	$\delta_P = 7.9$	$\delta_H = 13.8$
	$\delta = 24.6$			$\delta = 26.8$			$\delta = 24.5$		

MMC jest związkiem hydrofilowym i łatwo rozpuszczalnym w wodzie, ale jednocześnie bardzo podatnym na hydrolizę. Cechy te warunkowały sposób umieszczania tego związku w nanoosiłkach – powinien być on szybki i przeprowadzony w łagodnych warunkach (zwłaszcza w kontekście temperatury). Ze względu na duże powinowactwo MMC do PLGA (współczynnik mieszalności dla układu MMC-PLGA mieścił się, w zależności od zastosowanej metody obliczeniowej, w zakresie 0,02 – 0,43, a więc w obszarze termodynamicznej „całkowitej mieszalności”) wybrano ten polimer jako składnik rdzenia, natomiast stężenie i rodzaj hydrofobowo funkcjonalizowanego polelektrolitu zostały dobrane eksperymentalnie [H5]. Optymalizacja polegała na sporządzeniu szeregu układów nanocząstek *core-shell*, niezawierających substancji aktywnej, dla różnych stężeń i rodzajów HF-PE, a następnie wykonaniu pomiarów rozmiarów i potencjałów zeta otrzymanych nanocząstek. Najlepszy (optymalny) układ powinien charakteryzować się możliwie

najmniejszymi wartościami potencjału zeta (uwaga – w tym przypadku wartości są ujemne ze względu na charakter polielektrolitu) i średnicy hydrodynamicznej przy jak najmniejszym ich rozrzucie, tj. wartości odchylenia standardowego (Rysunek 3).



Rysunek 3. Rozmiary (czarne kwadraty) i wartości potencjału zeta (niebieskie kółka) nanocząstek PLGA stabilizowanych hydrofobowo funkcjonalizowanymi polielektrolitami: a) PSS-MA-g-C₁₆OH (15%), b) PSS-MA-g-C₁₆NH₂ (15%), c) PAA-g-C₁₆OH (15%) and d) PAA-g-C₁₂OH (40%). Maksymalne możliwe optymalne stężenia dla każdego HF-PE (minimalna wartość potencjału zeta przy stabilnych rozmiarach) zostały zaznaczone zielonymi prostokątami. [H5]

Przeprowadzone badania wykazały, że w przypadku HF-PE z heksadecylowymi bocznymi łańcuchami alkilowymi optymalne stężenie wynosi 0,5 mg/mL, natomiast z łańcuchem dodecylowym – 1 mg/mL. Bardzo daleko posunięta kompatybilność w układzie lek – matryca polimerowa była w tym wypadku konieczna ze względu na hydrofilowy charakter MMC

i konieczność ograniczenia rozpuszczalności tego związku w wodzie. Na drodze doświadczalnej określono również, czy mitomycyna C powinna być, w trakcie otrzymywania i załadowywania nanocząstek, w fazie wodnej (rozpuszczona razem z HF-PE) czy fazie organicznej (rozpuszczona w acetonie razem z PLGA). Szczegóły tych badań zostały opisane w publikacji [H5]. Optymalny dobór materiałów składowych nośnika, a także procesów ich otrzymywania, został potwierdzony przez zdolność do stopniowego uwalniania substancji aktywnej. Dopasowanie punktów pomiarowych procesu uwalniania MMC z nanonośnika umożliwiło potwierdzenie kulistego kształtu struktur *core-shell*, a także mechanizmu uwalniania związanego ze stopniową degradacją matrycy polimerowej oraz dyfuzją cząsteczek substancji aktywnej poprzez splecione łańcuchy polimerowe [H5].

Kurkumina jest związkiem hydrofobowym, słabo rozpuszczalnym w wodzie, ale dobrze rozpuszczalnym w szeregu różnych rozpuszczalników organicznych. Ze względu na obecność ugrupowań fenolowych w swoich cząsteczkach (Tabela 2.) jej rozpuszczalność w wodzie zwiększa się wraz ze wzrostem wartości pH, natomiast układy sprzężonych wiązań podwójnych mogą powodować utrudnione dyspergowanie w matrycach polimerowych tradycyjnych poliestrów np. PLLA, PCL czy PLGA, co skutkuje ograniczoną przestrzenią załadunkową w przypadku ich wykorzystania do konstruowania nanonośników. Z tego względu konieczne jest dokładne dobranie składu matrycy polimerowej, m. in. z wykorzystaniem obliczeń parametrów rozpuszczalności i ich składowych, w celu uzyskania zadowalającego stopnia załadowania kurkumina. Największy stopień kompatybilności (całkowita różnica parametru rozpuszczalności ($\Delta\delta$) poniżej $2 \text{ MPa}^{0.5}$, a zatem oznaczająca całkowitą mieszalność termodynamiczną w układach polimerowych) w mieszaninie polimer – kurkumina został wyznaczony dla poli(L-laktydu), jednakże, ze względu na wysoki udział fazy krystalicznej, układ ten nie będzie stabilny, zwłaszcza dla większych stężeń substancji aktywnej. Z tego względu konieczne było zastosowanie dodatkowego polimerycznego

plastyfikatora – PLGA, który, choć jest mniej kompatybilny z kurkumina, umożliwia poprawę struktury nośnika, a więc i zwiększenie pojemności załadunkowej. Rozważania, opisane szczegółowo w publikacji [H6], pozwoliły na określenie optymalnego składu rdzenia oraz maksymalnej, możliwej do umieszczenia w nośniku w temp otoczenia (około 25 °C), ilości kurkuminy, sięgającej 2,3 % masowych. Przeprowadzono także poszerzone badania, uwzględniające wykorzystanie efektów temperaturowych, związanych z uplastycznieniem materiału rdzenia, aby zmaksymalizować stopień załadowania nośników kurkumina. Procedura, szczegółowo omówiona w publikacji [H8] i poparta obliczeniami masowej rozpuszczalności kurkuminy w matrycy polimerowej, przeprowadzonymi dzięki oprogramowaniu HSPiP, umożliwiła wprowadzenie do matrycy rdzenia nanocząstek jak największej ilości kurkuminy, a następnie „zamrożenie” tego układu w warunkach, które zapobiegają rekrytalizacji. Kompleksowe podejście do problemu, z zastosowaniem technik obliczeniowych, opartych o metody inkrementów grupowych (oprogramowanie HSPiP), a także pomiary wizualne (mikroskopowe w świetle spolaryzowanym), termiczne (termograwimetria i różnicowa kalorymetria skaningowa) i elektryczne (przenikalność elektryczna), umożliwiło zwiększenie stopnia załadowania nanocząstek kurkumina o około rząd wielkości (z maksymalnie około 2,3 % [H6] dla układu referencyjnego do ponad 17% [H8]).

Resweratrol jest związkiem hydrofobowym pochodzenia roślinnego o stosunkowo niewielkiej masie cząsteczkowej (228,25 g/mol) i strukturze składającej się z dwóch pierścieni aromatycznych, połączonych sprzężonym wiązaniem podwójnym, i trzech ugrupowań fenolowych. Z tych względów związek ten charakteryzuje się możliwością izomeryzacji, ze względu na wiązanie podwójne, oraz zależnością rozpuszczalności od pH, z uwagi na obecność ugrupowań fenolowych. Usztywniona struktura utrudnia dyspergowanie resweratrolu w matrycach polimerowych, jednakże możliwe jest dobranie odpowiedniego

układu polimer – plastyfikator, który zapewni wystarczającą mobilność łańcuchów, a więc i możliwość inkorporacji jak największej ilości cząsteczek tej substancji aktywnej. W tym celu posłużyłem się opracowanym oligomerem poli(bursztynianu etylenu), który został szczegółowo omówiony w publikacjach [H3] i [H4]. Analiza parametrów rozpuszczalności i ich składowych, a także parametrów mieszalności oraz temperatur przejść szklistych i topnienia fazy krystalicznej, wyznaczone dzięki wykorzystaniu metod inkrementów grupowych i doświadczalnie, pozwoliła na określenie składu zoptymalizowanej matrycy polimerowej – powinna ona się składać równych (masowo) ilości PLGA (głównego polimeru budulcowego) oraz PES (plastyfikatora). Oligomer poli(bursztynianu etylenu) nie byłby w stanie samodzielnie tworzyć matrycy polimerowej – rdzenia nanocząstek typu *core-shell*, ze względu na stosunkowo niską masę cząsteczkową, jednakże pozwala on znacząco obniżyć temperaturę zeszklenia PLGA, a jednocześnie zwiększyć stopień załadowania kurkumina z 3,7 % do 4,6 % – badania te zostały szczegółowo opisane w publikacji [H7]. Wyniki te zostały potwierdzone m. in. na drodze obliczeń parametrów mieszalności i rozpuszczalności dla różnych układów RSV-PLGA-PES, które przyjmowały wartości charakterystyczne dla układów o doskonałej mieszalności termodynamicznej na poziomie molekularnym lub, przynajmniej, wzajemnej kompatybilności. Dodatkowym czynnikiem stabilizującym nanocząstki, oprócz, oczywiście, zastosowanego HF-PE, mogły być końcowe ugrupowania karboksylowe oligomerów PES, które umożliwiły daleko posuniętą plastyfikację rdzenia nośnika [H7].

Istotnym zagadnieniem, zwłaszcza w kontekście powiększenia skali otrzymywania nanocząstek typu *core-shell*, załadowanych substancjami aktywnymi, jest określenie mechanizmu oraz czynników regulujących procesy ich powstawania i stabilizacji. Postulowany w publikacji [H5] i poparty wnioskami z publikacji [H1] i [H2] mechanizm tworzenia i stabilizacji nanocząstek typu *core-shell*, stabilizowanych przez hydrofobowo

funkcjonalizowe polielektrolity, obejmuje zakotwiczenie makromolekuły HF-PE na powierzchni międzyfazowej hydrofobowy polimer – woda, a następnie jego adsorpcję. Kończącym etapem, zapewniającym stabilność wytworzonych nanocząstek, jest samoorganizacja makromolekuł HF-PE, związana z minimalizacją kontaktu grup polarnych z fragmentami hydrofobowymi. Pierwszy etap tego procesu jest bardzo szybki i zależy przede wszystkim od obecności w strukturze HF-PE ugrupowań o charakterze hydrofobowym, natomiast praktycznie bez wpływu jest faktyczny stopień obsadzenia polielektrolitu tymi ugrupowaniami. Mechanizm ten umożliwia zastosowanie różnego rodzaju technik wytwarzania nanocząstek *core-shell* przy wykorzystaniu różnych operacji jednostkowych, w tym okresowych lub zbliżonych do przepływowych, ze względu szybko przebiegający pierwszy, kluczowy etap, zapewniający stabilizację układu. Jest to szczególnie istotne, gdy chcemy powiększyć skalę wytwarzania nanocząstek z metod laboratoryjnych („zlewka”) do układów membranowych lub zbiornikowych, stosowanych powszechnie w przemyśle *fine chemicals* oraz farmaceutycznym.

4.3.3.3. Procesy okresowe i przepływowe w wytwarzaniu nanocząstek *core-shell* załadowanych substancjami bioaktywnymi o zróżnicowanej hydrofobowości.

Jednym z najważniejszych zagadnień inżynierii chemicznej jest projektowanie procesów skalowalnych, a więc takich, które umożliwiają produkcję określonych substancji, wyrobów czy np.: układów koloidalnych o powtarzalnych, niezależnie od wielkości produkcji, właściwościach. W praktyce przemysłowej stosowane są układy przepływowe, o pracy co do zasady ciągłej, oraz zbiornikowe (szarżowe, ang. *batch*), przeznaczone do produkcji okresowej. W odniesieniu do układów koloidalnych stosowane są m. in. emulgatory wysokociśnieniowe, mieszalniki różnego rodzaju, układy mikroprzepływowe, systemy membranowe czy homogenizatory. Podstawowym zadaniem

tego typu urządzeń jest wytworzenie odpowiedniego naprężenia ścinającego, które pozwala na połączenie dwóch, zwykle niemieszających się ze sobą, faz. Od doboru parametrów, przede wszystkim stężeń (składów) poszczególnych faz, szybkości ich dozowania oraz mieszania, a więc (po uwzględnieniu geometrii układu) wartości naprężenia ścinającego, zależą właściwości otrzymywanego produktu, przede wszystkim rozmiary cząstek / kropelek fazy zdyspergowanej oraz ich rozrzut.

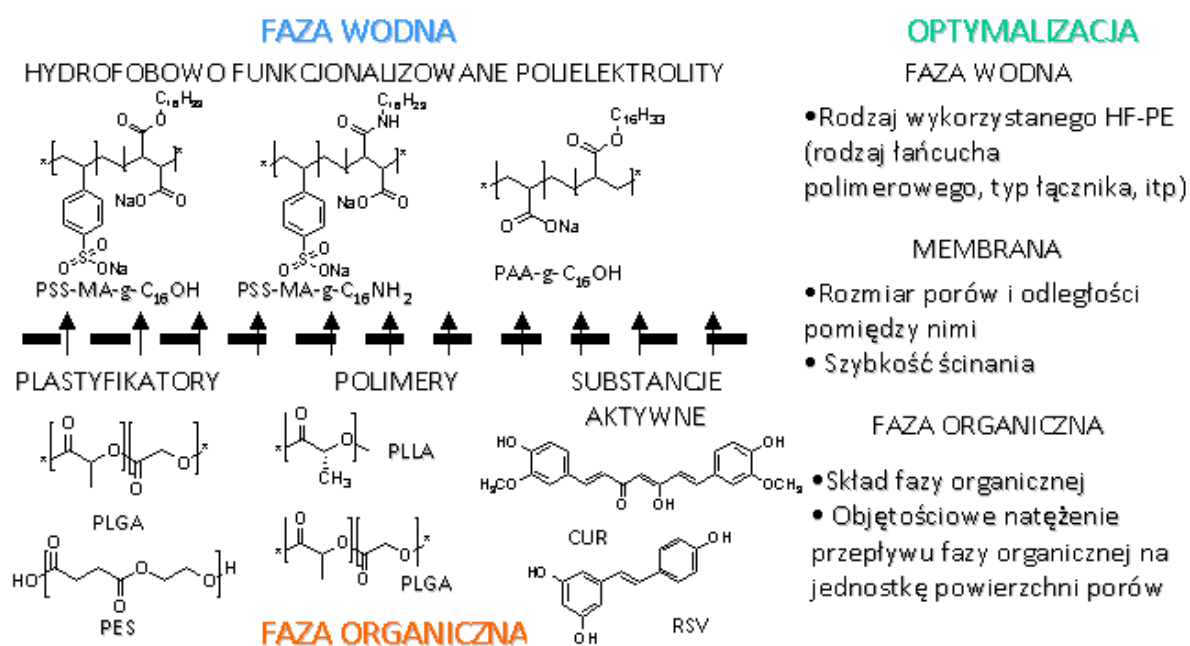
W przypadku procesów nanoprecypitacji, w tym odnośnie tworzenia układów typu *core-shell*, dotychczasowe prace dotyczyły przede wszystkim skali laboratoryjnej, gdzie otrzymywano niewielkie ilości produktów koloidalnych, zwykle kilka – kilkadziesiąt mililitrów. W procesach tych wykorzystywano zazwyczaj podstawowy sprzęt laboratoryjny, np. zlewki, mieszadła magnetyczne lub mechaniczne, a jedynymi kontrolowanymi parametrami była szybkość dozowania (wkrapiania) jednej z faz oraz, w ograniczonym zakresie, prędkość mieszania, zależna od rodzaju (kształtu) mieszadła oraz geometrii użytego naczynia. Jakakolwiek próba powiększenia skali, np.: do kilkuset mililitrów, musiała opierać się na powtórzeniu eksperymentu i ocenie właściwości produktu, ze względu na brak całkowitej kontroli nad parametrami kinetycznymi układu. Inną możliwością jest wykorzystanie układów mikroprzepływowych, w których mieszanie odbywa się w kanalikach o ściśle zdefiniowanej geometrii i zwykle bardzo niewielkiej średnicy dla określonych szybkości przepływu. Zestawy te oferują znaczną kontrolę w układzie (geometria i szybkość przepływu poszczególnych faz umożliwia określenie krytycznych parametrów, zwłaszcza szybkości ścinania), ale ich poważnym ograniczeniem jest bardzo niewielka skala wytwarzania, zwykle mierzona w mililitrach na godzinę, a także konieczność przerywania procesu w przypadku zwiększenia się oporów przepływu, np.: w skutek częściowego zablokowania przepływu. Z tych względów wymienione procesy nie nadają się do

wytwarzania większych ilości układów koloidalnych, w tym systemów o charakterze nośników substancji bioaktywnych.

Dużym potencjałem aplikacyjnym charakteryzuje się metoda emulgacji membranowej. Polega ona na łączeniu dwóch faz, rozdzielonych membraną o porach określonej średnicy, zwykle od poniżej 1 μm do kilkudziesięciu μm , i odpowiednim ich rozłożeniu na powierzchni (dystans pomiędzy poszczególnymi porami, zapewniający brak koalescencji / aglomeracji w układzie, ang. *pitch*). Pierwotnym zastosowaniem tego typu układów było wytwarzanie praktycznie jednorodnych emulsji, a więc o bardzo ograniczonym rozrzucie rozmiarów fazy rozproszonej, jednakże mogą być one stosowane także np.: w przemysłowych procesach koacerwacji czy żelowania. Emulgatory membranowe mogą być zarówno układami ciągłymi (szybkość ścinania regulowana jest prędkością przepływu dwóch faz / roztworów, zwykle jest to przepływ krzyżowy, ang. *cross-fed*), jak i półokresowymi (jedna faza dozowana jest do zbiornika z drugą fazą, a szybkość ścinania zapewnia mieszadło oraz membrana z radialnie rozłożonymi porami).

W dotychczasowej literaturze przedmiotu emulgatory membranowe nie były stosowane do prowadzenia procesów nanoprecypitacji, w tym otrzymywania układów nanocząstek typu *core-shell*. W rzeczywistości porowata membrana pełni rolę zwielokrotnionego układu mikroprzepływowego, a więc zapewniającego pełną kontrolę procesu przy jednoczesnej możliwości łatwego powiększania skali produkcji. Zgodnie z wnioskami, wysuniętymi na podstawie optymalizacji układów załadowanych mitomycyną C [H5], najwyższe stężenia substancji aktywnej, a także najmniejsze rozmiary i najlepsza stabilność (maksymalna wartość potencjału zeta) zostały uzyskane dla nanocząstek stabilizowanych przez pochodne poli(kwasu 4-styrenosulfonowego-co-maleinowego) z fragmentami hydrofobowymi, przyłączonymi poprzez ugrupowania estrowe. Postawiono zatem hipotezę badawczą, że efekt ten ma charakter ogólny, niezależny od rodzaju

hydrofobowej matrycy polimerowej, tworzącej rdzeń, i enkapsułowanej substancji aktywnej, oraz jest związany przede wszystkim z silnymi oddziaływaniami elektrostatycznymi (ugrupowania sulfonowe – pochodne mocnego kwasu), a także dużą giętkością ugrupowań estrowych. Hipoteza ta została potwierdzona zarówno dla układów PLGA-PES, załadowanych resweratrolom [H7], jak i nanocząstek PLLA-PLGA z kurkumina [H6], choć w tym drugim przypadku układy stabilizowane pochodnymi poli(kwasu akrylowego) również charakteryzowały się zadowalającą stabilnością i wydajnością enkapsulacji. Przeprowadzono również optymalizację parametrów procesowych – średnic porów (3 μm lub 5 μm), wartości naprężeń ścinających (1,8 Pa, 8,5 Pa lub 18,7 Pa) i objętościowego natężenia przepływu fazy organicznej na jednostkę powierzchni porów (ang. *flux*; 35,7 ml/min/cm³, 71,4 ml/min/cm³ lub 107,1 ml/min/cm³). Ideowe przedstawienie procesu i optymalizowanych parametrów pokazane jest na rysunku 4.



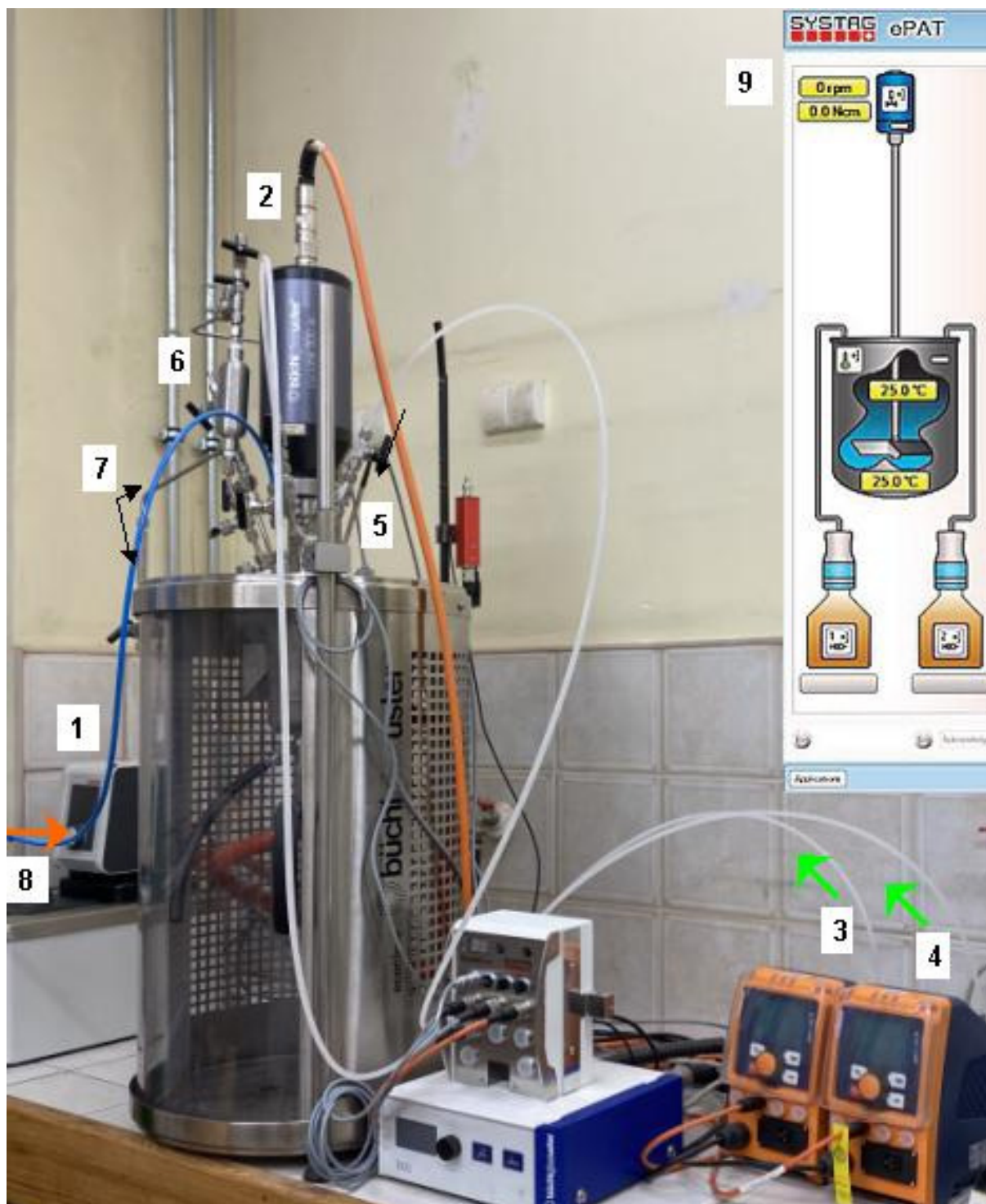
Rysunek 4. Schemat ideowy procesu enkapsulowania w układach *core-shell* z wykorzystaniem układu membranowego oraz zestawienie optymalizowanych parametrów.

Badania te pozwoliły na stwierdzenie, że wielkość porów ma zaniebdywany wpływ na właściwości produktu koloidalnego, w przeciwieństwie do naprężeń ścinających.

Zaobserwowano, że im większa wartość naprężenia ścinającego, tym większa wydajność enkapsulacji, a więc i wyższe stężenie substancji aktywnej. W przypadku objętościowego natężenia przepływu fazy organicznej dla wartości równych lub mniejszych od 71,4 ml/min/cm³ nie zaobserwowano istotnego wpływu na właściwości nanoprojektu koloidalnego, natomiast dla wartości maksymalnej (107,1 ml/min/cm³) obserwowany był już znaczący (o około 20 %) spadek wydajności enkapsulacji i zwiększenie się rozmiarów nanocząstek o około 25%. Wyniki te potwierdzają również postulowany mechanizm procesu w przypadku użycia układu membranowego, polegający na nanoprecypitacji w pojedynczych porach zamiast powstawania emulsji fazy organicznej w wodzie, a następnie stopniowej dyfuzji rozpuszczalnika – w drugim przypadku obserwowany byłby znaczący wpływ rozmiaru porów na właściwości, przede wszystkim średnice hydrodynamiczne, uzyskiwanych układów koloidalnych. Wysokie wartości naprężeń ścinających i umiarkowane objętościowego natężenia przepływu fazy organicznej są optymalne ze względu na zapobieganie niekontrolowanemu, nadmiernemu wytrącaniu się matrycy polimerowej w obrębie porów, co utrudniałoby stabilizację przez HF-PE. Dalsze zwiększanie stopnia załadowania nanocząstek resweratolem, z 3,7 % dla czystego PLGA jako matrycy rdzenia aż do około 4,6 % masowych, możliwe było dzięki uplastycznieniu rdzenia z wykorzystaniem oligomerów PES. W publikacjach [H6] i [H7] po raz pierwszy do technologii wprowadzone zostały procesy nanoprecypitacji, zachodzące w układzie emulgatora membranowego, co stanowi znaczący sukces, pozwalający na uzyskanie nanocząstek *core-shell*, charakteryzujących się bardzo zawężonym rozrzutem rozmiarów (wartości PdI poniżej około 0,15) i wysoką powtarzalnością wyników, także w porównaniu do układów odniesienia, przygotowywanych w typowej skali małolaboratoryjnej.

Pomimo niewątpliwych zalet procesy membranowe posiadają znaczące ograniczenie – nie jest możliwe ich wykorzystanie tam, gdzie konieczne jest zastosowanie gradientu

temperatury lub konieczności gwałtownego ochłodzenia układu po przygotowania dyspersji koloidalnej nanocząstek typu *core-shell*. O ile w przypadku resweratrolu prowadzenie procesu w temperaturze pokojowej było akceptowalne (udało się uzyskać nośniki, zawierające nawet 4,6 % masowych substancji aktywnej), o tyle perspektywa zwiększenia stopnia załadowania kurkuminy związana była z koniecznością zastosowania podwyższonej temperatury procesu (aż do około 85 °C) i gwałtownego chłodzenia w celu „zamrożenia” struktury rdzenia nanocząstek *core-shell*. Możliwości takie zapewniają układy, przeznaczone do pracy okresowej, typu zbiornikowego, wyposażone w mieszadło, płaszcz grzejny oraz systemy kontrolujące dozowanie składników. Przeniesienie parametrów szybkości dozowania, opracowanych w publikacjach [H5], [H6] i [H7], a także optymalnych składów dla, odpowiednio, mitomycyny C, kurkuminy i resweratrolu umożliwiło otrzymanie układów o porównywalnej charakterystyce fizykochemicznej do tych, które uzyskano w skali małolaboratoryjnej (mitomycyna C) lub w układzie membranowym (resweratrol). Ze względu na niski stopień załadowania kurkuminy układów, otrzymanych w wyniku procesu membranowego w temperaturze pokojowej, opracowano sposób, polegający na ogrzaniu fazy wodnej, zawierającej odpowiedni HF-PE, do temperatury około 85 °C, a następnie wprowadzeniu do niego roztworu polimeru hydrofobowego (PLLA), plastyfikatora (PLGA) i kurkuminy podczas intensywnego mieszania. W przypadku metody małolaboratoryjnej i membranowej usunięcie rozpuszczalnika odbywało się poprzez odparowanie w trakcie mieszania w temperaturze pokojowej, praktycznie bez możliwości kontroli. Wykorzystany w pracach [H8] i [H9] zestaw o pojemności całkowitej naczynia wynoszącej 400 ml został przedstawiony na rysunku 5.



Rysunek 5. Układ okresowy typu zbiornikowego, wyposażony w termostat (1), mieszadło mechaniczne (2), dwa niezależne układy dozowania grawimetrycznego cieczy (3 i 4), sondę pH (5), biuretę do dozowania jednorazowego dla objętości do 50 mL (6), pipetę do pobierania próbek o objętości 5 ml z systemem redukującym ciśnienie i filtrem wewnętrznym (7), układ do przepuszczania gazy obojętnej (8) i system kontroli procesu ePAT (9).

Dla układu zbiornikowego zastosowano metodologię stosowaną w układach przemysłowych – przedmuchiwanie (ang. *stripping*) gazem obojętnym, w tym przypadku azotem. Pozwoliło to na określenie minimalnego czasu, potrzebnego do całkowitego usunięcia rozpuszczalnika organicznego, dzięki pobieraniu próbek roztworu za pomocą pipety (nr 7 na rysunku 5), a następnie ich analizie z wykorzystaniem spektroskopii FT-IR – za moment całkowitego usunięcia rozpuszczalnika uznano zanik sygnału od drgań rozciągających wiązania karbonylowego w acetonie (1716 cm^{-1}). W przypadku układu ogrzewanego (nanocząstki z kurkumina) do temperatury $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ po upływie 30 minut aceton nie był już wykrywany, natomiast dla pozostałych systemów (mitomycyna C i resweratrol, procesy prowadzone w temperaturze pokojowej) do całkowitego usunięcia rozpuszczalnika potrzeba było około 80 – 90 minut. Ogrzewanie układu może być związane z niekorzystnymi procesami, przede wszystkim postępującą degradacją składników polimerowych – dzięki usunięciu tlenu ze zbiornika poprzez przedmuch azotem ograniczono możliwość utlenienia się kurkuminy. Potencjalnym zagrożeniem mogłaby być szybka hydroliza wiązań estrowych lub amidowych w hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitach, prowadząca do utraty ich właściwości amfifilowych, a więc także możliwej aglomeracji już wytworzonych nanocząstek typu *core-shell*. W celu określenia rzeczywistego zagrożenia tymi niekorzystnymi zjawiskami próbki pobrane z mieszaniny reakcyjnej za pomocą pipety (nr 7 na rysunku 5) analizowano przy pomocy spektroskopii FT-IT, biorąc pod uwagę sygnały pochodzące od wiązań estrowych lub amidowych – w zakresie $1760 - 1680\text{ cm}^{-1}$ nie zaobserwowano żadnych zmian w czasie procesu. W celu dokładniejszego przeanalizowania mechanizmu procesu enkapsulacji kurkuminy w układzie okresowym zbiornikowym zbadano dwa różne jego scenariusze. Pierwszy z nich polegał na ogrzaniu całości roztworu HF-PE w zbiorniku, a następnie wprowadzeniu do niego fazy organicznej z polimerem hydrofobowym, plastyfikatorem i substancją aktywną. Drugi proces obejmował ogrzanie

wody w zbiorniku, a następnie równoczesne dozowanie stężonego roztworu HF-PE i fazy organicznej z polimerem hydrofobowym, plastyfikatorem i substancją aktywną. W obu przypadkach parametry fizykochemiczne, w tym średnice hydrodynamiczne, wartości PDI i potencjałów zeta, a także stężeń substancji aktywnej, dla otrzymanych układów koloidalnych były do siebie zbliżone. Świadczy to o braku minimalnego („krytycznego”) stężenia HF-PE, które umożliwiłoby stabilizację nanocząstek typu *core-shell*, co dodatkowo potwierdza postulowany mechanizm tworzenia się i stabilizacji układu, oparty o szybkie zakotwiczenie HF-PE na nowoutworzonej matrycy hydrofobowego polimeru. Systemy dozowania grawimetrycznego (nr 3 i 4 na rysunku 5), w połączeniu z sondą pH (nr 5 na rysunku 5), mogą służyć również do kontroli pH w układzie, aby nie doprowadzić do postępującej hydrolizy wiązań estrowych w skutek pogłębiającego się zakwaszenia. W żadnym przypadku ilość wprowadzonego do stabilizacji pH 0,1 molowego roztworu NaOH nie przekraczała 2 – 5 ml (na 250 ml fazy wodnej), co wskazuje na dużą stabilność układu w czasie zachodzącego procesu.

Przeprowadzone badania optymalizacyjne wykazały duży potencjał i wszechstronne zastosowanie okresowych układów zbiornikowych do otrzymywania układów nanocząstek typu *core-shell*. Co prawda wartości rozrzutu rozmiarów nanocząstek dla układów otrzymanych w systemie zbiornikowym były nieco większe, choć ciągle mieszczące się w akceptowalnym zakresie dla koloidalnych systemów dostarczania leków, niż w przypadku wykorzystania systemu membranowego, ale ich stabilności (wyrażone jako wartości potencjałów zeta) i stopnie załadowania substancją aktywną nie uległy zmianie dla procesów prowadzonych w temperaturze pokojowej. Zastosowanie podwyższonej temperatury w układzie zbiornikowym pozwoliło na poprawienie efektywności nanocząstek w enkapsulowaniu kurkuminy o około rząd wielkości (z ok. 2,4 % dla układu membranowego do ponad 17% dla układu zbiornikowego). System zbiornikowy pozwolił również na

nieosiągalną w innych metodach optymalizację czasu usuwania rozpuszczalnika organicznego poprzez przedmuch gazem inertym.

4.3.3.4. Wnioski

W ramach cyklu habilitacyjnego podjęte zostały kompleksowe badania, dotyczące projektowania i konstruowania nanonośników dedykowanych dla substancji bioaktywnych o zróżnicowanej charakterystyce fizykochemicznej. Najważniejsze cele przeprowadzonych badań zostały osiągnięte, przede wszystkim dzięki opracowaniu i zoptymalizowaniu odpowiednich procesów oraz operacji jednostkowych.

Jako najważniejsze osiągnięcie naukowe, a jednocześnie wnioski z przeprowadzonych w ramach cyklu publikacji badań, które w mojej opinii mogą przyczynić się do rozwoju dyscypliny inżynieria chemiczna, uważam:

- Kompleksowe opracowanie metod syntezy i oczyszczania hydrofobowo funkcjonalizowanych pochodnych poli(kwasu 4-styrenosulfonowego-co-maleinowego) i poli(kwasu akrylowego) o charakterze uniwersalnym, pozwalających na otrzymywanie produktów o zróżnicowanej hydrofobowości i sztywności labilnego ugrupowania łącznikowego (ester lub amid) – zastosowanie łagodnych warunków wszystkich procesów i operacji jednostkowych świadczy o dojrzałości technologicznej metodologii otrzymywania tych *fine chemicals*. **Umożliwiło to opracowanie nowych hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów i określenie warunków wstępnych dla ich zastosowania do konstruowania układów nośnikowych.**
- Wykorzystanie jednoetapowego procesu syntezy oligomerów poli(bursztynianu etylenu) o właściwościach hydrofobowych bez użycia jakiegokolwiek katalizatora, a także ocenę ich właściwości, w tym rozpuszczalności w różnych środowiskach oraz zaprojektowanie dogodnych metod oczyszczania z wykorzystaniem analizy

parametrów mieszalności i rozpuszczalności – maksymalne uproszczenie i zoptymalizowanie wszystkich procesów i operacji jednostkowych zaowocowało prostotą i powtarzalnością tych metodologii. **Odkrycie to pozwoliło na wprowadzenie dogodnego, biozgodnego plastyfikatora dla matryc nośników poliestrowych.**

- Wprowadzenie do praktyki technologicznej nowego rodzaju operacji jednostkowej – wytracania międzyfazowego w warunkach membranowych jako dogodnej metody enkapsulacji substancji aktywnych w układach nanocząstek polimerowych typu *core-shell*, a także zoptymalizowane składowe i parametry procesowe, w tym średnic porów, wartości naprężeń ścinających i objętościowego natężenia przepływu fazy organicznej na jednostkę powierzchni porów dla układów z kurkumina i resweratolem oraz wykazanie dogodności i uniwersalności tej metody dla procesów przebiegających w temperaturze pokojowej. **Badania te umożliwiły opracowanie autorskiej, praktycznej i powtarzalnej metody konstruowania nanonośników typu *core-shell* o bardzo zawężonym rozrzucie rozmiarów i doskonałej stabilności koloidalnej.**
- Potwierdzenie kluczowej roli naprężeń ścinających w procesie enkapsulacji w nanocząstkach *core-shell* dla warunków membranowych, a także wykazanie, że nośniki otrzymywane w warunkach membranowych charakteryzują się możliwie najmniejszym rozrzutem ich rozmiarów, co związane jest z zachodzeniem procesu nanoprecypitacji w bardzo ograniczonej objętości porów membrany. **Umożliwiło to określenie warunków wstępnych dla powiększania skali produkcji z wykorzystaniem układów membranowych.**
- Opracowanie skalowalnej operacji jednostkowej poprzez przeniesienie możliwości otrzymywania nanocząstek *core-shell* w układach małolaboratoryjnych

i membranowych do systemów okresowych typu zbiornikowego, które umożliwiają prowadzenie procesu w podwyższonej temperaturze, a następnie gwałtowne ochłodzenie uzyskanego układu koloidalnego – sukces takiego podejścia został udowodniony na przykładzie kurkuminy (otrzymanie układu zawierającego powyżej 17% masowych enkapsulowanej substancji w przeliczeniu na suchą masę nośnika), natomiast powtarzalność właściwości produktów otrzymywanych w układach zbiornikowych i np.: membranowych świadczy o uniwersalnym charakterze i dojrzałości technologicznej. **Pionierskie badania umożliwiły opracowanie okresowej metody produkcji nanocząstek *core-shell* w układach typu zbiornikowego o wyjątkowo wysokiej zawartości substancji aktywnej dzięki zastosowaniu ogrzewania i gwałtownego chłodzenia.**

- Potwierdzenie struktury *core-shell* wszystkich zoptymalizowanych układów przy wykorzystaniu spektroskopii fotoelektronów w zakresie promieniowania X z trawieniem jonowym, w tym wykazanie obecności bardzo cienkiej, praktycznie unimolekularnej, warstwy otoczki z HF-PE, która odpowiada za stabilizację układu, co stanowi ogromną zaletę w odniesieniu do możliwości załadunkowych nośników. Wskazanie na procesy okresowe w układach zbiornikowych jako operacje jednostkowe o największym potencjale aplikacyjnym oraz warunki, kiedy mogą być one uzupełniane przez metody membranowe. **Wyniki te są potwierdzeniem założonych celów oraz umożliwiają efektywne i zoptymalizowane projektowanie innych układów nośnikowych typu *core-shell* dla określonych substancji aktywnych.**

Literatura:

1. *Manufacture of Organic Fine Chemicals*, Reference document, Sveilla, 2006
2. Vauthier, C.; Ponchel, G. *Polymer Nanoparticles for Nanomedicines: A Guide for their Design, Preparation and Development*; Springer, 2016
3. Mora-Huertas, C. E.; Fessi, H.; Elaissari, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2010, *385*, 113–142.
4. Liu, G.; McEnnis, K. Glass Transition Temperature of PLGA Particles and the Influence on Drug Delivery Applications. *Polymers* 2022, *14*, No. e993.
5. Lu, Y.; Park, K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 2013, *453*, 198–214
6. Letchford, K.; Liggins, R.; Burt, H. Solubilization of hydrophobic drugs by methoxy poly(ethylene glycol)-block-polycaprolactone diblock copolymer micelles: Theoretical and experimental data and correlations. *J. Pharm. Sci.* 2008, *97*, 1179–1190
7. Hussein, Y. H. A.; Youssry, M. Polymeric Micelles of Biodegradable Diblock Copolymers: Enhanced Encapsulation of Hydrophobic Drugs. *Materials* 2018, *11*, No. e688.
8. Gonzalez-Urias, A.; Zapata-Gonzalez, I.; Licea-Claverie, A.; Licea-Navarro, A. F.; Bernaldez-Sarabia, J.; Cervantes-Luevano, K. Cationic versus anionic core-shell nanogels for transport of cisplatin to lung cancer cells. *Colloids Surf., B* 2019, *182*, 110365
9. Varga, N.; Benkó, M.; Sebók, D.; Dékány, I. BSA/polyelectrolyte core-shell nanoparticles for controlled release of encapsulated ibuprofen. *Colloids Surf., B* 2014, *123*, 616–622
10. Myers, A. L.; Zhang, Y.-P.; Kawedia, J. D.; Zhou, X.; Sobocinski, S. M.; Metcalfe, M. J.; Kramer, M. A.; Dinney, C. P. N.; Kamat, A. M. Solubilization and Stability of Mitomycin C Solutions Prepared for Intravesical Administration. *Drugs R&D* 2017, *17*, 297–304
11. Varchi, G.; Benfenati, V.; Pistone, A.; Ballestri, M.; Sotgiu, G.; Guerrini, A.; Dambruoso, P.; Liscio, A.; Ventura, B. Core-shell polymethylmethacrylate nanoparticles as effective carriers of electrostatically loaded anionic porphyrin. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2013, *12*, 760–769
12. Mora-Huertas, C. E.; Fessi, H.; Elaissari, A. Influence of process and formulation parameters on the formation of submicron particles by solvent displacement and emulsification-diffusion methods. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2011, *163*, 90–122.

13. Martínez Rivas, C. J.; Tarhini, M.; Badri, W.; Miladi, K.; Greige-Gerges, H.; Nazari, Q. A.; Galindo Rodríguez, S. A.; Román, R. Á.; Fessi, H. A.; Elaissari, A. Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2017, *532*, 66–81
14. Ge, L.; Jin, H.; Li, X.; Wei, D.; Guo, R. Batch-Scale Preparation of Reverse Janus Emulsions. *Langmuir* 2019, *35*, 3490–3497
15. Perrin, P.; Monfreux, N.; Lafuma, F. Highly hydrophobically modified polyelectrolytes stabilizing macroemulsions: relationship between copolymer structure and emulsion type. *Colloid Polym. Sci.* 1999, *277*, 89–94
16. Zawala, J.; Szczepanowicz, K.; Warszyński, P. Theoretical and experimental studies of drop size in membrane emulsification – Single pore studies of hydrodynamic detachment of droplets. *Colloids Surf., A* 2015, *470*, 297–305.
17. Kopeć, M.; Szczepanowicz, K.; Warszyński, P.; Nowak, P. Liquid-core polyelectrolyte nanocapsules produced by membrane emulsification as carriers for corrosion inhibitors. *Colloids Surf., A* 2016, *510*, 2–10.
18. Adamczak, M.; Kupiec, A.; Jarek, E.; Szczepanowicz, K.; Warszyński, P. Preparation of the squalene-based capsules by membrane emulsification method and polyelectrolyte multiplayer adsorption. *Colloids Surf., A* 2014, *462* (2014), 147–152.
19. Palamidi, A.; Kapourani, A.; Christodoulou, E.; Klonos, P. A.; Kontogiannopoulos, K. N.; Kyritsis, A.; Bikiaris, D. N.; Barmpalexis, P. Low Molecular Weight Oligomers of Poly(alkylene succinate) Polyesters as Plasticizers in Poly(vinyl alcohol) Based Pharmaceutical Applications. *Polymers* 2021, *13*, No. e146.
20. Just, S.; Sievert, F.; Thommes, M.; Breitzkreutz, J. Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, *85*, 1191–1199
21. van Krevelen, D. W. *Properties of Polymers*; Elsevier, 2009.
22. Hansen, C. M. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*; CRC Press, 2000.
23. van Krevelen, D. W.; Te Nijenhuis, K. Cohesive Properties and Solubility. *Prog. Polym.* 2009, 189–227

5. Pozostała aktywność naukowa

Moja tematyka badawcza obejmuje procesy jednostkowe otrzymywania czystych surfaktantów i amfifilowych bloków budulcowych oraz charakterystykę ich zachowania na granicach faz, a także ocenę potencjału aplikacyjnego w zakresie przemysłu chemicznego i technologii pokrewnych. Badania te mieszczą się w zakresie nanotechnologii i szeroko pojętej technologii i inżynierii układów koloidalnych, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania nowych, opracowanych przeze mnie produktów – surfaktantów o wysokiej czystości, układów dyspersyjnych o dedykowanej funkcjonalności czy modyfikowanych powierzchni międzyfazowych – w systemach dostarczania leków, formulacjach kosmetycznych czy preparatach antymikrobiałnych.

Prace w zakresie nośników polimerowych (w tym *core-shell*) oraz syntezy bloków budulcowych do ich otrzymywania zaowocowały **14 publikacjami** w tym **9** włączonymi do cyklu habilitacyjnego; warte podkreślenia są dwie publikacje monoautorskie: **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects** (Membrane-assisted core-shell entrapment technique as a powerful tool for curcumin encapsulation; Colloids Surf., A. 2023, vol. 661, art. 130938) i **Journal of Drug Delivery Science and Technology** (Resveratrol loaded core-shell nanoparticles – The use of membrane emulsifier for nanocarriers' control and upscaling; J. Drug. Deliv. Sci Technol. 2023, vol. 86, art. 104647) oraz publikacja z największą liczbą cytowań (19) w **Polymers** (The effect of molecular weight on the solubility properties of biocompatible poly(ethylene succinate) polyester, Polymers. 2021, vol. 13, nr 16, art. 2725, s. 1-16), a także **2** wystąpienia konferencyjnych, w tym prezentacji ustnej wygłoszonej na międzynarodowej konferencji CPBCI 2019 pt. „NMR studies upon aggregation behavior of hydrophobically functionalized poly(4-styrenosulfonic-co-maleic acid)” na zaproszenie Węgierskiego Towarzystwa Chemicznego. **Przydatność**

nanonośników typu *core-shell*, opracowanych przeze mnie w ramach osiągnięcia habilitacyjnego, została również zweryfikowana w badaniach biologicznych, opublikowanych w **International Journal of Molecular Sciences** (Cytotoxic Activity of Curcumin and Resveratrol Loaded Core-Shell Systems in Resistant and Sensitive Human Ovarian Cancer Cells; Int. J. Mol. Sci. 2025, vol. 26, art. 41). Przeprowadzone badania wykazały przede wszystkim aktywność biologiczną nośników z kurkumina (wg [H6]) i resweratolem (wg [H7]) w stosunku do ludzkich komórek raka jajnika, przy czym układy z CUR wykazały większą efektywność i ulegały selektywnej akumulacji w mitochondriach – publikacja ta nie została włączona do cyklu habilitacyjnego. W zakresie nośników polimerowych zajmuje się syntezą „bloków budulcowych” do ich otrzymywania, a także zagadnieniami optymalizacji procesowej w kierunku układów koloidalnych. Pierwsza część tych prac obejmowała dobór odpowiednich procesów (przede wszystkim estryfikacji i amidowania w warunkach Steglich’a) i operacji jednostkowych, prowadzących od otrzymania i oczyszczenia amfifilowych bloków budulcowych – hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów. W oparciu o uzyskane wyniki opracowałem autorski program dalszych badań w kierunku ich wykorzystania do konstruowania układów nośnikowych, które realizowałem ramach wygranego przeze mnie konkursu na grant w ramach Międzynarodowego Funduszu Wyszehradzkiego (numer kontraktu: 51910256, tytuł zwycięskiego projektu: „Hydrophobization and functionalization of polyelectrolytes and amphiphilic block copolymers for rational biodegradable nanocarriers.”) podczas półrocznego stażu na Uniwersytecie w Segedynie (Szegedi Tudományegyetem, Węgry) w zespole Prof. Dr. Imre Dékány’ego oraz Prof. Dr. László Janovák’a. W trakcie stażu wykorzystywałem m. in. metodologie oparte o parametry mieszalności i rozpuszczalności, w tym z użyciem metod inkrementów grupowych, do optymalizacji operacji jednostkowych oczyszczania biodegradowalnych oligomerów z funkcją hydrofobową, a także ich późniejszego

wykorzystania do konstruowania nośników przy użyciu układów strąceniowych. Jednocześnie prowadziłem badania optymalizacyjne, dotyczące wykorzystania opracowanych, zsyntezowanych i oczyszczonych przeze mnie hydrofobowo funkcjonalizowanych polielektrolitów do stabilizacji nanocząstek *core-shell* z matrycą poliestrową jako nośników substancji aktywnych podatnych na degradację. Kolejne etapy prac w zakresie nośników polimerowych obejmowały przede wszystkim przeniesienie możliwości ich otrzymywania ze skali laboratoryjnej do aparatury wielkoskalowej / przemysłowej, w tym opracowanie nowej operacji jednostkowej – wytracania międzyfazowego w warunkach membranowych – oraz optymalizację metod wykorzystujących układy zbiornikowe typu okresowego. Opracowane, zsyntezowane i zoptymalizowane przeze mnie struktury amfifilowe o strukturze polimerowej (hydrofobizowane / funkcjonalizowane polielektrolity), w tym pochodne oparte o polimery pochodzenia naturalnego, zostały również przeanalizowane pod kątem adsorpcji na powierzchniach międzyfazowych i użyteczności do konstruowania nośników hydrożelowych, m. in. w ramach grantu OPUS KONSORCJUM „Surfaktanty i kopolimery czułe na zmiany pH jako komponenty do tworzenia nanonośników.” (Nr 2017/25/B/ST4/02450), kierowanego przez Prof. Piotra Warszzyńskiego z Instytutu Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie. Owocem tych prac są **3 publikacje** o sumarycznym IF = **13,057**, a także **2 patenty**: zgłosz. pat. nr 431074 z dnia 9 września 2019 na które został udzielony patent nr. 239299 (publ. 22 listopada 2021) i zgłosz. pat. nr 431084 z dnia 9 września 2019 na które został udzielony patent nr. 240031 (publ. 7 lutego 2022) oraz **8** wystąpień konferencyjnych. Badania w zakresie bloków budulcowych o charakterze polimerowym wpisują się w istotny trend tworzenia związków wysokoprzetworzonych (ang. *fine chemicals*) typu wielofunkcyjnego, a zatem łączących w sobie co najmniej dwie różne funkcjonalności, np.: hydrofilową i hydrofobową, hydrofilową i znacznikową (znacznik fluorescencyjny) lub amfifilową i selektywną w stosunku do określonych receptorów (przy wykorzystaniu

odpowiedniego liganiu). Podejście takie, realizowane przeze mnie także w odniesieniu do surfaktantów, umożliwia zaprojektowanie procesów i operacji jednostkowych, prowadzących do otrzymania bardzo pożądaných nanoproduktów o szerokich zastosowaniach. Jednocześnie zredukowana jest konieczność projektowania odrębnych substancji, przeznaczonych dla pojedynczych zastosowań, co stanowi o ogólnym charakterze moich badań.

W zakresie technologii surfaktantów tematyka ta obejmuje projektowanie struktur, syntezę, a także dobór odpowiednich operacji jednostkowych ich oczyszczania, szczególnie w odniesieniu do łagodnych pochodnych z ugrupowaniem labilnym i nowatorskimi przeciwjonami, jak również ocenę ich aktywności i zastosowania. Tematyką surfaktantową zająłem się już w 2008, realizując pracę inżynierską pt. „Synteza biodegradowalnych związków powierzchniowo czynnych typu amidoestrów” pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Kazimierzy A. Wilk. Praca ta uzyskała **wyróżnienie** „za najlepszy projekt inżynierski zrealizowany na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej”. W ramach tych badań zajmowałem się opracowaniem metod syntezy surfaktantów posiadających dwie głowy hydrofilowe, przypadające na jeden łańcuch hydrofobowy (ang. *dicephalic*), zawierających ugrupowania labilne oraz optymalizacją procesów ich wytwarzania, także przy wykorzystaniu aparatury, umożliwiającej projektowanie procesów o znaczeniu przemysłowym (reaktor LabMax firmy Mettler Toledo, wyposażony w sondę ReactIR, rejestrującą widma FT-IR mieszaniny reakcyjnej *in situ*). Wyniki uzyskane podczas tych prac stały się podstawą **1 patentu**: zgłosz. pat. nr 396232 z dnia 5 września 2011 na które został udzielony patent nr. 215502 (publ. 31 grudnia 2013), a także **1 publikacji** naukowej w **Przemśle Chemicznym**: (Otrzymywanie hydrofobowych półproduktów do syntezy diesterquatów z wykorzystaniem wielofunkcyjnego reaktora LabMax; Przem. Chem.. 2012, t. 91, nr 4, s. 499-504). Tematykę tą, pracując w zespole prof. dr hab. inż. Kazimierzy A. Wilk, w dalszym ciągu rozwijam w zakresie surfaktantów o nowatorskich strukturach i zastosowaniach jako łagodne składniki

formulacji chemii kosmetycznej, czynniki antymikrobiajne czy bloki budulcowe nośników koloidalnych. W zakresie łagodnych związków powierzchniowo-czynnych opracowałem nowe struktury surfaktantów amfoterycznych (pochodnych z trzeciorzędowym ugrupowaniem amidowym w charakterze łącznika i betainowym lub 2-sulfohydroksypropylobetainowym fragmentem hydrofilowym), a następnie dokonałem oceny ich aplikacyjności jako składników szamponów do włosów, czynników zwilżających, dyspergujących czy przeciwdrobnoustrojowych. Badania właściwości użytkowych modelowych formulacji typu łagodny szampon do włosów z dużą zawartością ekstraktów roślinnych, w których komercyjną kokoamidopropylobetainę zastąpiono nowosyntezywowanymi surfaktantami amfoterycznymi, zostały przeprowadzone w ramach współpracy z firmą „Madnonis”, w której odbyłem miesięczny staż technologiczny (lipiec 2019). Owocem tych badań są dwie publikacje o sumarycznym współczynniku oddziaływania wynoszącym $IF = 9,728$: **Journal of Colloid and Interface Science** (New mild amphoteric sulfohydroxybetaine-type surfactants containing different labile spacers: synthesis, surface properties and performance; J. Colloid Interface Sci. 2020, vol. 558, s. 220-229); **Journal of Surfactants and Detergents** (Synthesis, surfactant activity and performance in “green” shampoo formulations of new carboxybetaine-type surfactants; J. Surfactants Deterg. 2024, vol. 27, nr 1, s. 37-48), a także **5 patentów**: zgłosz. pat. nr 429245 z dnia 13 marca 2019 na które został udzielony patent nr. 237059 (publ. 8 marca 2021); zgłosz. pat. nr 429248 z dnia 13 marca 2019 na które został udzielony patent nr. 237060 (publ. 8 marca 2021); zgłosz. pat. nr 429249 z dnia 13 marca 2019 na które został udzielony patent nr. 237061 (publ. 8 marca 2021); zgłosz. pat. nr 429254 z dnia 13 marca 2019 na które został udzielony patent nr. 237430 (publ. 19 kwietnia 2021) i zgłosz. pat. nr 440200 z dnia 24 stycznia 2022 na które został udzielony patent nr. 246150 (publ. 31 lipca 2023). W ramach tych prac badawczych pełniłem funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr inż. Kamili Witek, zatrudnionej

w przedsiębiorstwie „Madonis” (data obrony 17 maja 2023). Moja współpraca z zespołem Prof. dr hab. Ewy Obłąk z Instytutu Genetyki i Mikrobiologii Wydziału Nauk Biologicznych Uniwersytetu Wrocławskiego w ramach badań, finansowanych m. in. z grantu (NCN OPUS 16; 2018/31/B/NZ9/03878), w którym pełniłem rolę głównego wykonawcy, zaowocowała możliwością oceny zdolności opracowanych przeze mnie struktur do działania przeciwdrobnoustrojowego, w tym eradykacji biofilmu. Prace te obejmowały zaprojektowanie, przeprowadzenie syntezy i scharakteryzowanie szeregu kationowych związków powierzchniowo czynnych o zróżnicowanej strukturze chemicznej (architekturze), w tym związków wielofunkcyjnych i gemini, z różnego rodzaju przeciwjonami: bromkowym, metylowęgłanowym, octanowym i mleczanowym. Warty podkreślenia jest aspekt technologiczny i aplikacyjny w/w związków – syntezy uwzględniały prowadzenie procesów jednostkowych, zwłaszcza alkilowania, w reaktorze ciśnieniowym (możliwość łatwego powiększenia skali produkcji) przy uwzględnieniu zasad „zielonej chemii” – brak rozpuszczalnika, wykorzystanie nowoczesnych mediów reakcyjnych i surowców (węglan dimetylu), itp. Współpraca ta zaowocowała dotychczas szeregiem publikacji, z których 3 najważniejsze (sumaryczny IF = **13,8**, w każdej z nich jestem pierwszym autorem) dotyczą syntezy i charakterystyki nowych, opracowanych przeze mnie, struktur surfaktantów: **Scientific Reports** (The effectiveness of newly synthesized quaternary ammonium salts differing in chain length and type of counterion against priority human pathogens; Sci. Rep. 2022, vol. 12, art. 21799, s. 1-18; praca zauważona w środowisku naukowym – 18 cytowań); **Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces** (Newly synthesized surfactants as antimicrobial and anti-adhesion agents; Colloids Surf., B 2024, vol. 239, art. 113932, s. 1-11); **Scientific Reports** (Anti-adhesive, anti-biofilm and fungicidal action of newly synthesized gemini quaternary ammonium salts; Sci. Rep. 2024, vol. 14, art. 14110, s. 1-22). Wykorzystywałem również surfaktanty, w tym biodegradowalne pochodne amidowe typu dichlorowodorków

amin, do konstruowania nośników substancji bioaktywnych (nośniki typu micelarnego, templatowanie dla nanokapsuł polimerowych), a owocem tych prac są **3** publikacje (sumaryczny IF = **14,256**): **Chemical Physics** (Two-photon absorption and efficient encapsulation of near-infrared emitting CdSexTe1-x quantum dots; Chem. Phys. 2015, vol. 456, s. 93-97); **Journal of Physical Chemistry C** (Two-photon induced fluorescence energy transfer in polymeric nanocapsules containing CdSexS1-x/ZnS core/shell quantum dots and zinc(II) phthalocyanine; J. Phys. Chem. C. 2016, vol. 120, nr 28, s. 15460-15470); **ChemSusChem** (Förster resonance energy transfer-activated processes in smart nanotheranostics fabricated in a sustainable manner; ChemSusChem. 2019, vol. 12, s. 706-719). W przypadku tej ostatniej publikacji warty podkreślenia jest opracowany przeze mnie nowatorski sposób syntezy surfaktantów z dwoma ugrupowaniami hydrofilowymi, niewymagający używania rozpuszczalników organicznych, a więc wpisujący się w trendy „zielonej chemii”. W zakresie tematyki, dotyczącej projektowania i syntezy surfaktantów funkcjonalnych, jestem od 2024 roku promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim mgr inż. Darii Długowskiej.

W zakresie amfifilowych bloków budulcowych dla nanonośników typu micelarnego, będących produktami z pogranicza inżynierii i technologii koloidów, nanotechnologii i nauk pokrewnych, badania rozpocząłem podejmując studia drugiego stopnia (magisterskie) w 2012 roku (specjalność: Procesy i produkty chemiczne). Z **wyróżnieniem** obroniłem pracę magisterską pt. „Enkapsulowanie wybranych fotouczulaczy w micelach kopolimerów blokowych”, obejmującą przede wszystkim opracowanie i optymalizację operacji jednostkowych wytwarzania micel polimerowych jako nośników dla substancji hydrofobowych i amfifilowych, z wykorzystaniem kopolimerów blokowych z grup Pluroniców oraz pochodnych poli(L-laktydu). Tematykę układów micelarnych rozwijałem w trakcie studiów doktoranckich (w latach 2013 – 2017) w zakresie syntezy kopolimerów

blokowych, funkcjonalizowanych poprzez przyłączenie łańcucha poli(tlenku etylenu) (PEG-ylowanie), hydrofilizowanej ftalocyjaniny cynkowej, znacznika fluorescencyjnego lub ligandu, oraz wykorzystania uzyskanych produktów do konstruowania nanonośników dla substancji hydrofobowych i amfifilowych. Ten etap studiów zakończyłem obroną z wyróżnieniem pracy doktorskiej pt „Synteza i właściwości nowych funkcjonalizowanych micel polimerowych o znaczeniu terapeutycznym” w styczniu 2018 roku. Podstawowym aspektem tych badań było opracowanie i optymalizacja procesów (estryfikacja / amidowanie w warunkach Steglich’a, nitrowanie, redukcja, itp.) i operacji (mieszanie, dyspergowanie, dializa, filtracji, itp.) jednostkowych w kierunku otrzymywania zarówno „bloków budulcowych” dla nośników, jak i samych micel polimerowych z substancjami aktywnymi. Prace te prowadziłem także w ramach projektu badawczego „Biotechnologies and advanced medical technologies”, finansowanego przez POIG 01.01.02-02-003/08 (od kwietnia 2012–do czerwca 2015) oraz grantu OPUS „Mechanizm i efektywność dostarczania nanonośników wypełnionych fotoczułaczami w warunkach modelowych i z wykorzystaniem mikrosystemów.” (Nr 2012/07/B/ST5/02753), kierowanego przez Prof. Zbigniewa Brzózkę z Politechniki Warszawskiej. Badania w zakresie nośników typu micelarnego z substancją aktywną o charakterze hydrofobowym lub amfifilowym, enkapsułowaną na drodze fizycznej solubilizacji lub chemicznej modyfikacji i przyłączenia do odpowiedniego kopolimeru blokowego, zaowocowały dotychczas ośmioma publikacjami o sumarycznym współczynniku oddziaływania wynoszącym $IF = 25,141$, w tym pięcioma najważniejszymi, zauważonymi w środowisku badawczym (największa liczba cytowań), w których jestem pierwszym autorem: **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy** (Polymeric micelles for enhanced Photofrin II® delivery, cytotoxicity and pro-apoptotic activity in human breast and ovarian cancer cells, *Photodiagn. Photodyn. Therapy*; 2014, vol. 11, nr 4, s. 570-585; 50 cytowań); **Journal of Physical Chemistry B** (Location of varying hydrophobicity zinc(II)

phthalocyanine-type photosensitizers in methoxy poly(ethylene oxide) and poly(L-lactide) block copolymer micelles using ^1H NMR and XPS techniques; J. Phys. Chem.. B. 2016, vol. 120, nr 49, s. 12768- 12780; 27 cytowań); **Journal of Photochemistry and Photobiology. B** (Preparation and characterization of new zinc(II) phthalocyanine — containing poly(l-lactide)-b-poly(ethylene glycol) copolymer micelles for photodynamic therapy; J. Photochem. Photobiol. B. 2016, vol. 160, s. 185-197; 45 cytowań); **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy** (Folate-directed zinc (II) phthalocyanine loaded polymeric micelles engineered to generate reactive oxygen species for efficacious photodynamic therapy of cancer; Photodiagn. Photodyn. Therapy. 2019, vol. 25, s. 480-491; 24 cytowania); **Langmuir** (Studying the “rigid-flexible” properties of polymeric micelle core forming segments with a hydrophobic phthalocyanine probe using NMR and UV spectroscopy; Langmuir. 2021, vol. 37, nr 14, s. 4316-4330; 15 cytowań). Ponadto w ramach tych prac jestem autorem **1 patentu**: zgłosz. pat. nr 408737 z dnia 2 lipca 2014 na które został udzielony patent nr. 240164 (publ. 28 luty 2022) oraz szeregu wystąpień konferencyjnych, w tym trzech prezentacji ustnych, wygaszonych na międzynarodowych konferencjach: 15th European Student Colloid Conference pt. “Zinc phthalocyanines locaton in methoxy poly(ethylene oxide) and poly(L-lactide) block copolymer micelles – 1H NMR investigation.”; The Jubilee X-th Summer School for Postgraduate Students Interfacial Phenomena in Theory and Practice pt. “Solubilization locus of varying hydrophobicity phthalocyanines in polymeric micelles.” (**prezentacja zdobyła wyróżnienie**); CCC 2018 pt. “Synthesis and properties of new functionalized polymeric micelles for therapeutic applications” oraz **nagrodzonego posteru**, zaprezentowanego na 57. Zjeździe PTChem i SITPChem.

Ugrupowanie, zdolne do polimeryzacji, może stanowić również część składową cząsteczki surfaktantu, nadając mu unikalną zdolność do trwałej adsorpcji na powierzchni lub granicy międzyfazowej i jednocześnie zmiany jej charakteru. W zakresie tej tematyki od

października 2022 jestem kierownikiem grantu SONATA (Nr 2021/43/D/ST8/01992, tytuł „Reaktywne surfaktanty silikonowe do hydrofobizacji powierzchni międzyfazowych – technologia analizy procesu (PAT)”. Badania te dotyczą opracowania zoptymalizowanych struktur i procesów oraz operacji jednostkowych, prowadzących do otrzymania reaktywnych związków powierzchniowo czynnych z ugrupowaniem silikonowym w charakterze fragmentu hydrofobowego, a także funkcjonalizacji (hydrofobizacji) powierzchni międzyfazowych (mikro- i makroskopowych, w tym m. in. dyspersji barwników, nanocząstek, transparentnych powłok na szkło czy metalu) z ich wykorzystaniem. Zaprojektowanie takich związków z dedykowaną funkcją uwzględnia wykorzystanie podejścia PAT (technologii anlizy procesu, ang. *process analytical technology*), umożliwiającego zidentyfikowane kluczowych parametrów, np. procesowych, mających krytyczny wpływ na jakość końcowego produktu. W celu usprawnienia prac optymalizacyjnych wykorzystywane są zaawansowane techniki obliczeniowe, m. in. oparte o parametry mieszalności i rozpuszczalności oprogramowanie HSPiP, a także metodologia projektowania eksperymentu (ang. *Design of Experiment*, DoE) i powierzchni odpowiedzi (ang. *Response Surface Methodology*, RSM). Dotychczasowym podsumowaniem tych prac są **2 zgłoszenia patentowe**: zgłosz. pat. nr 444802 z dnia 4 maja 2023 oraz zgłosz. pat. nr 444800 z dnia 4 maja 2023, a także **3 wystąpienia konferencyjne**.

Prowadzone przeze mnie badania wpisują się w nowoczesne nurty inżynierii i technologii chemicznej, dotyczące projektowania substancji i materiałów o dedykowanej funkcjonalności, a także spełniające założenia „zielonej chemii” w zakresie biodegradowalnych i łagodnych surfaktantów oraz polimerów amfifilowych. Takie połączenie stanowi odpowiedź na konkretne zagadnienia technologiczne wymagające rozwiązania np.: w zakresie efektywnego dostarczania substancji bioaktywnych lub stabilizacji układów koloidalnych, ale jednocześnie uwzględniające ograniczenie problemów środowiskowych, związanych ze stosowaniem opracowanych produktów.

Staże		
Rodzaj stażu	Termin	Pozostałe informacje
Technologiczny	04.2017–06.2017 (3 miesiące)	Staż technologiczny w firmie EBS Ink-Jet Systems, kompleksowe badania odnośnie optymalizacji składów tuszów do druku natryskowego
Technologiczny	07.2019 (1 miesiąc)	Staż technologiczny w firmie Madonis, dotyczący projektowania nowych formułacji chemii kosmetycznej i gospodarczej
Naukowy	03.2021–08.2021 (6 miesięcy)	Staż na Uniwersytecie w Segedynie w ramach wygranego konkursu Międzynarodowego Funduszu Wyszehradzkiego
Projekty i Granty		
Rola	Termin	Nazwa grantu
kierownik	od 10.2022 (trwa)	NCN SONATA 17; Nr: 2021/43/D/ST8/01992; Tytuł projektu: „Reactive Silicone Surfactants for interface hydrophobization – process analytical technology (PAT)”
kierownik	03.2021–08.2021 (6 miesięcy)	Post Master’s research project (International Visegrad Fund) – Hydrophobization and functionalization of polyelectrolytes and amphiphilic block copolymers for rationale biodegradable nanocarriers. Contract no. 51910256, Partner – University of Szeged
główny wykonawca	od 12.2022 (trwa)	NCN OPUS 17; Nr 2022/45/B/ST4/01184; Tytuł projektu: „Nowa generacja surfaktantów wieloładunkowych o dedykowanej funkcjonalności”
główny wykonawca	06.2019–06.2023 (48 miesięcy; przedłużony)	NCN OPUS 16; Nr. 2018/31/B/NZ9/03878; Tytuł projektu: „Biologiczna aktywność kationowych surfaktantów wobec mikroorganizmów w zależności od ich struktury chemicznej oraz ich interakcje z DNA.”
główny wykonawca	02.2018–12.2021 (34 miesiące)	NCN OPUS KONSORCJUM; Nr. 2017/25/B/ST4/02450 (konsorcjum z IKiFP PAN w Krakowie); Tytuł projektu: „Surfaktanty i kopolimery czułe na zmiany pH jako komponenty do tworzenia nanonośników.”
wykonawca	01.2016–12.2016 (12 miesięcy)	NCN OPUS; Nr. 2012/07/B/ST5/02753; partner: Politechnika Warszawska; Tytuł projektu: „Mechanizm i efektywność dostarczania nanonośników wypełnionych fotouczulaczami w warunkach modelowych i z wykorzystaniem mikrosystemów.”
wykonawca	04.2012–06.2015 (38 miesięcy)	Research program „Biotechnologies and advanced medical technologies” (Finansowane przez POIG 01.01.02-02-003/08)

5.1. Wskaźniki bibliograficzne

Stan na dzień 03.02.2025

Rodzaj wskaźnika	Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora	Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora	Cały dorobek
Publikacje w czasopismach wyszczególnionych w bazie JCR	13	30	43
Publikacje w pracach zbiorowych i monografiach	1	1	2
Prezentacje ustne na konferencjach międzynarodowych	4	6	10
Prezentacje ustne na konferencjach krajowych	5	2	7
Prezentacje posterowe na konferencjach międzynarodowych	4	14	18
Prezentacje posterowe na konferencjach krajowych	3	11	14
Zgłoszenia patentowe	2	3	3
Udzielone patenty	1	8	9
Sumaryczny Impact Factor	38,151	147,785	185,936
Liczba cytowań wg Scopus*	72	663	735
Liczba cytowań z wyłączeniem autocytowań wg Scopus*	61	537	598
Liczba cytowań wg Web of Science**	289	405	694
Liczba cytowań z wyłączeniem autocytowań wg Web of Science**	278	319	558
Indeks Hirscha wg Scopus*	n/a	n/a	17
Indeks Hirscha wg Web of Science**	8	13	16
Indeks Hirscha z wyłączeniem autocytowań wg Scopus*	n/a	n/a	14

* baza danych Scopus (<https://www.scopus.com>, dostęp 03.02.2025); ** baza danych Web of Science (<https://www.webofscience.com>, dostęp 03.02.2025)

W trakcie mojej aktywności naukowej przeprowadziłem recenzje kilkudziesięciu manuskryptów, które w większości zostały później opublikowane w cenionych czasopismach uznanych wydawnictw (Elsevier, ACS, RCS). Poniżej znajduje się lista czasopism, w których brałem udział jako recenzent w procesie *peer review*:

- Journal of Colloid and Interface Science (Elsevier) – 27 recenzji (17 publikacji)
- Colloids and Surfaces: A (Elsevier) – 1 recenzja
- Journal of Physical Chemistry B (ACS) – 1 recenzja
- RCS Advances (RCS) – 1 recenzja
- Journal of Chemical Education (ACS) – 1 recenzja

6. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę

6.1. Osiągnięcia dydaktyczne

Prowadzone zajęcia dydaktyczne w latach 2017 - 2024

Nazwa kursu	Rodzaj zajęć
Kontrola jakości surowców i produktów / TCC015005L	laboratorium
Laboratorium technologii surfaktantów II / TCC017006L	laboratorium
Laboratorium technologii surfaktantów I / TCC016008L	laboratorium
Podstawowe procesy jednostkowe w technologii chemicznej / TCC015003L	laboratorium
Technologia chemiczna-surowce i procesy przemysłu organicznego / TCC015006L	laboratorium
Technologia chemiczna-surowce i procesy przemysłu organicznego / TCC015006S	seminarium
Technologia chemiczna-surowce i procesy przemysłu organicznego / TCC015006W	wykład
Technologia chemiczna - surowce i procesy przemysłu organicznego / TCC018046L (niestacjonarne)	laboratorium
Technologia surfaktantów / TCC018037L (niestacjonarne)	laboratorium
Laboratorium technologiczne / TCC023038L	laboratorium
Laboratorium technologiczne / TCC028028L	laboratorium
Technologia układów dyspersyjnych / TCC010033W	wykład
Nanobiotechnologia / BTC023034W	wykład
Surfaktanty w kosmetyce i farmacji / TCC028030W (niestacjonarne)	wykład
Surfaktanty w kosmetyce i farmacji / TCC028030W	wykład
Spectroscopy / CHC024060L	laboratorium
Spectroscopy / CHC024060W	wykład
Zjawiska powierzchniowe i kataliza stosowana / TCC023002L	laboratorium
Praca dyplomowa I / CHC020002I	dyplomowe
Praca dyplomowa II / CHC020010L	dyplomowe
Praca dyplomowa / CHC010004L	dyplomowe
Graduate laboratory I / CHC030009L	dyplomowe
Graduate laboratory II / CHC030008L	dyplomowe

Promotorstwo prac dyplomowych

Rok akademicki	Liczba dyplomantów
2019	2
2021	2
2022	1
2023	4
2024	2

Moje dotychczasowe doświadczenie dydaktyczne obejmuje prowadzenie zajęć laboratoryjnych z technologii chemicznej organicznej, w tym – chemii i technologii układów dyspersyjnych. W trakcie zajęć wykorzystywane są nowoczesne, zautomatyzowane urządzenia badawcze (reaktor mikrofalowy, reaktor EasyMax). Laboratoria obejmują ponadto tematykę zjawisk powierzchniowych (m. in. wyznaczanie krytycznego stężenia micelizacji) oraz oznaczania parametrów użytkowych formulacji, zawierających w swoim składzie detergenty, np.: zdolności zwilżania, pianotwórczości i zawartości substancji aktywnych. Brałem także aktywny udział w opracowywaniu ćwiczeń laboratoryjnych dla studentów kierunku Technologia Chemiczna (m. in. z zakresu Podstawowych Procesów Jednostkowych w Technologii Chemicznej czy Technologii Chemicznych – Surowców i Procesów Przemysłu Organicznego), z wykorzystaniem nowoczesnej aparatury do przeprowadzania i kontroli reakcji podczas syntez chemicznych. Prowadzę również zajęcia laboratoryjne w języku angielskim (Spectroscopy dla specjalności „Fine chemicals”), na których wykorzystywane jest specjalistyczne oprogramowanie (m. in. Bruker TopSpin), przeznaczone do obróbki i analizy widm NMR. Brałem czynny udział w przygotowaniu tych zajęć, uwzględniając najnowsze osiągnięcia w tych dziedzinach. Prace dyplomowe, nad którymi sprawowałem opiekę, realizowane były również we współpracy z przemysłem: jedną magisterską (obrona 2021) w ramach programu stypendialnego zakładów PCC Rokita (Exxol) w Brzegu Dolnym, a także cztery (trzy inżynierskie – obrony w 2023 roku, jedna magisterska – obrona w 2024 roku) w ramach współpracy z zakładami EBS InkJet Systems. W trakcie ich przygotowywania studenci pracowali nad rozwiązaniem realnych problemów

optymalizacyjnych, które występują w praktyce przemysłowej. Jedną z tych prac (magisterska) została doceniona i wyróżniona na Politechnice Wrocławskiej. W ramach działalności dydaktycznej zwracałem również szczególną uwagę na aktualność przygotowywanych materiałów dydaktycznych, także w kontekście prowadzonych przez studentów eksperymentów w ramach laboratoriów. W tym celu konsultuję instrukcje, materiały, zakresy ćwiczeń i programy zajęć z przedstawicielami przemysłu, którzy posiadają duże praktyczne doświadczenie w tym temacie. Brałem także udział w planowaniu i przygotowywaniu nowych zajęć dydaktycznych, m. in. Laboratorium Technologicznego, wprowadzonego w roku akademickim 2020/2021. W poniższych tabelach zamieszczam najbardziej istotne usprawnienie czy unowocześnienia, które wprowadziłem w ramach prowadzonych zajęć dydaktycznych, w tym prac dyplomowych.

Nowe opracowania kursów dydaktycznych i pomocy dydaktycznych (stanowiska laboratoryjne)

Lp.	Nazwa kursu, nazwa pomocy dydaktycznej	Rok uruchomienia
1.	Technologia chemiczna-surowce i procesy przemysłu organicznego (laboratorium) – opracowanie zmodyfikowanego ćwiczenia G ze zmodyfikowaną metodą oznaczania grup epoksydowych, zgodną z literaturą przedmiotu; przygotowanie nowych instrukcji stanowiskowych	2018/2019
2.	Laboratorium technologii surfaktantów II (laboratorium) – opracowanie zmodyfikowanej instrukcji do ćwiczeń	2017/2018
3.	Technologia surfaktantów (laboratorium) – opracowanie zmodyfikowanej instrukcji do ćwiczeń	2017/2018
4.	Laboratorium technologii surfaktantów I (laboratorium) – opracowanie nowej i całkowicie zmienionej instrukcji do ćwiczeń we współpracy z przemysłem	2020/2021
5.	Laboratorium technologii surfaktantów II (laboratorium) – opracowanie nowej i całkowicie zmienionej instrukcji do ćwiczeń we współpracy z przemysłem	2020/2021
6.	Laboratorium Technologiczne – opracowanie instrukcji do ćwiczeń dla nowego kursu	2020/2021

Opracowanie i uruchomienie kursów dydaktycznych w językach obcych

Lp.	Nazwa kursu	Rok wprowadzenia do katalogu
1.	Spectroscopy (laboratorium) – laboratorium komputerowe (j. ang.)	2017/2018

Udostępnianie kompletnych materiałów dydaktycznych dla kursu dydaktycznego na stronach internetowych.

Lp.	Nazwa kursu i formy dydaktycznej	Adres strony internetowej	Rok uruchomienia
1.	Surfaktanty w Kosmetyce i Farmacji	ePortal PWr	2019/2020
2.	Laboratorium Technologiczne	ePortal PWr	2019/2020
3.	Laboratorium technologii surfaktantów I (laboratorium)	ePortal PWr	2019/2020
4.	Laboratorium technologii surfaktantów II (laboratorium)	ePortal PWr	2019/2020

Współpraca w zakresie dydaktyki z jednostkami zagranicznymi i krajowymi oraz współpraca z organizacjami gospodarczymi w zakresie nauczania

Rodzaj współpracy	Czas trwania współpracy	Efekt współpracy
Praca magisterska realizowana w ramach programu stypendialnego PCC Rokita w Brzegu Dolnym	2020-2021 (2 semestry)	Praca magisterska (obroniona na PWr) i stypendium dla studenta
Przygotowanie zajęć laboratoryjnych – Techno-Org (dr inż. Jan Przondo)	Od 2019	Opracowanie stanowisk laboratoryjnych do kursów Laboratorium technologii surfaktantów I i II
Przygotowanie zajęć laboratoryjnych – Pollena-Global (Jawor, mgr inż. Urszula Sokołowska)	Od 2019	Opracowanie stanowisk laboratoryjnych do kursów Laboratorium technologii surfaktantów I i II
Przygotowanie zajęć laboratoryjnych – Madonis (mgr inż. Kamila Witek)	Od 2019	Opracowanie stanowisk laboratoryjnych do kursów Laboratorium technologii surfaktantów I i II

6.2. Osiągnięcia organizacyjne oraz popularyzujące naukę

Od szeregu lat biorę czynny udział w działalności popularyzatorskiej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej m. in. poprzez **wygaszanie prelekcji i przygotowanie pokazów w ramach Dolnośląskiego Festiwalu Nauki**, pomoc przy organizacji Olimpiady Chemicznej

i pokazów dla szkół, a także prelekcji dla kół naukowych (m. in. w ramach serii wykładów “Wiedza w pigułce” organizowanych przez SKNTCh “ChemiTech”).

Jestem aktywnym członkiem **Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego** (członek zarządu oddziału Wrocławskiego (komisja rewizyjna) kadencji 2014-2017 oraz 2018-2022; skarbnik koła Technologii Organicznej; aktywny udział w Wrocławskich Dni Nauki i Techniki NOT od roku 2010). Pełnię funkcje przewodniczącego komisji rewizyjnej oddziału Wrocławskiego kadencji 2022-2026. Za działalność organizacyjną otrzymałem w roku 2015 **Odznakę Honorową SITPChem**, a w 2018 – **Srebrną Odznakę Honorową NOT**. Biorę udział w wydarzeniach organizowanych przez NOT, m. in. wygłaszając **prelekcje czy wykłady o charakterze popularnonaukowym**, w tym w ramach **Wrocławskich Dni Nauki i Techniki NOT** przez szereg lat. W ramach SITPChem byłem odpowiedzialny za organizację konferencji naukowej „Energetyka jądrowa dla Polski, dla Dolnego Śląska!”.

W latach 2022 – 2024 byłem członkiem **Akademii Iuvenum Politechniki Wrocławskiej**, w ramach której rozwijałem swoje umiejętności organizatorskie, a także poszerzałem wiedzę i umiejętności, m. in. z zakresu komercjalizacji osiągnięć naukowych. W 2023 roku współorganizowałem i odbyłem szkolenie z zakresu ochrony własności intelektualnej „Od wynalazku do Patentu” prowadzone przez Dział Własności Intelektualnej i Informacji Patentowej Politechniki Wrocławskiej. Ponadto, aby poszerzyć umiejętności w zakresie graficznej prezentacji danych i koncepcji, współorganizowałem i odbyłem szkolenie z zakresu grafiki w publikowaniu i prezentacji danych („Graphic training”) w tym przygotowanie zajęć praktycznych.

Byłem także **członkiem z wyboru Rady Wydziału Chemicznego** kadencji 2021 – 2024.

7. Pozostałe informacje dotyczące kariery zawodowej

Najważniejsze nagrody i wyróżnienia:

1. Nagroda w programie *Secundus* Politechniki Wrocławskiej, kwiecień 2022
2. Nagroda Dziekana Wydziału Chemicznego, październik 2018
3. Nagroda Rektora Politechniki Wrocławskiej za wyróżnioną pracę doktorską, 2019 rok
4. Srebrna Odznaka NOT, czerwiec 2018
5. Nagroda (1 miejsce) za najlepszą prezentację na konferencji doktorantów w Karpaczu, czerwiec 2017
6. Stypendium Wydziału Chemicznego dla doktorantów, październik 2014 – wrzesień 2015
7. Odznaka honorowa SITPChem, czerwiec 2015
8. Nagroda za wyróżnioną prezentację w trakcie „The Jubilee X-th Summer School for Postgraduate Students Interfacial Phenomena in Theory and Practice” w Sudomiu, czerwiec 2015
9. Nagroda Wydziału Chemicznego za najlepszą pracę magisterską, kwiecień 2014
10. Nagrodzony poster na Kongresie Chemicznym w Częstochowie, czerwiec 2013

Wykłady na zaproszenie i wystąpienia ustne

1. Prezentacja ustna na zaproszenie Węgierskiego Towarzystwa Chemicznego (MKE): „NMR studies upon aggregation behavior of hydrophobically functionalized poly(4-styrenosulfonico-maleic acid)”. CPBCI Conference 2019, Eger (Węgry), 2-6 czerwiec 2019
2. Poprowadzenie zajęć dla studentów (m. in. wykłady dotyczące technik spektroskopowych) w ramach Szkoły Zimowej dla studentów z Parul University (Indie) – luty 2020, Organizator: Politechnika Wrocławska

3. Prezentacja ustna na zaproszenie Węgierskiego Towarzystwa Chemicznego (MKE): „Synthesis and properties of new functionalized polymeric micelles for therapeutic applications”. CCC Conference 2018, Eger (Węgry), 27-31 maj 2018
4. „Nowe funkcjonalizowane micide polimerowe jako nanonośniki związków fotoaktywnych”. IX Kongres Technologii Chemicznej) Gdańsk 3-7 września 2018
5. Wykład plenarny w ramach organizowanej przeze mnie konferencji naukowej „Energetyka jądrowa dla Polski, dla Dolnego Śląska!” „Materiały silikonowe – czy mogą znaleźć zastosowanie w technologii jądrowej” NOT Wrocław 25 stycznia 2024

Organizacja warsztatów/konferencji

1. Udział w Komitecie naukowym Wrocławskiej Konferencji Naukowej (wrzesień/październik 2020 roku), zakres obowiązków: recenzowanie materiałów konferencyjnych, dobór prezentacji do sesji, itp.; Wrocław, zasięg krajowy;
2. Udział w przygotowaniu Szkoły Zimowej dla studentów z Parul University (Indie) – luty 2020, zakres obowiązków: przygotowanie zajęć i materiałów dla studentów, dobór materiału dydaktycznego, itp.; Wrocław, zasięg międzynarodowy;
3. Główny organizator konferencji naukowej „Energetyka jądrowa dla Polski, dla Dolnego Śląska!” – organizacja miejsca, przygotowanie i rozpropagowanie materiałów, itp. 25.01.2024, NOT Wrocław, zasięg – krajowy.

Udział w różnego rodzaju szkoleniach i warsztatach

1. Udział w szkoleniu z obsługi reometru rotacyjnego MCR 302 firmy Anton Paar (rok 2019)
2. Udział w szkoleniu z obsługi tensometru typu PI-MT1A.KOM (rok 2019)

3. Udział w szkoleniu z obsługi zestawu do badań w podczerwieni (FT-IR), firmy Shimadzu, wyposażonego w przystawkę ATR oraz celkę nastrzykową o regulowanej długości optycznej (rok 2019)
4. Udział w szkoleniu „Praktyczne podejście do pomiarów lepkości – Lepkościomierze rotacyjne IKA” z obsługi lepkościomierza firmy IKA (rok 2021)
5. Udział w szkoleniu z obsługi reaktora wysokociśnieniowego (Ecoclave, BuchiGlasUster) – rok 2019, oraz systemu ePAT po rozbudowie reaktora (rok 2023)
6. Udział w szkoleniu z obsługi transmisyjnego mikroskopu elektronowego (TEM) w ramach stażu w Segedynie (Węgry) (rok 2021)
7. Udział w szkoleniu z obsługi goniometru DSA 25 firmy Kruess wraz z oprzyrządowaniem dodatkowym (rok 2024)
8. Udział w szkoleniach (podstawowych i poszerzonym) z obsługi zaawansowanego analizatora DLS Zetasier Ultra Red firmy Malvern, prowadzonych przez firmę A.P. Instruments (lata 2022, 2023 i 2024)
9. Dwudniowe szkolenie „Design thinking” w ramach Akademii Iuvenum (rok 2023)