

Załącznik 2

Autoreferat

Zofia Modrzejewska

1. CURRICULUM VITAE

Wykształcenie

1976 mgr
Uniwersytet Łódzki
Wydział Mat-Fiz.-Chem.

tytuł pracy	Rozkład widma promieniowania gamma w polu plutonowo-berylowym
promotor	dr Ryszard Braun

1998 dr
Politechnika Łódzka
Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska

tytuł pracy	Wytwarzanie i badanie własności membran z chitozanu
promotor	prof. dr hab. inż. Władysław Kamiński
recenzenci	dr hab. inż. Jolanta Bohdziewicz Politechnika Śląska dr hab. inż. prof. PW Roman Gawroński Politechnika Warszawska

Przebieg pracy zawodowej

1977 - 1992	fizyk, asystent, st. asystent Instytut Włókien Chemicznych w Łodzi
1993 – 2011	fizyk, Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska PŁ
2011-	adiunkt naukowy Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska PŁ

Członkostwo

- Polskie Towarzystwo Chitynowe,
- Europejskie Towarzystwo Chitynowe
- Amerykańskie Towarzystwo Chemiczne
- ekspert do oceny grantów przy Narodowym Centrum Badań i Rozwoju.
- recenzent artykułów w Drying Technology, Membrane Science and Technology.

Projekty naukowe

- projekt badawczy KBN 3 33 417 92 03 "Membrany chitozanowe" – **kierownik**, 1993-1997
- praca badawcza BW-56 „Membrany chitozanowe w postaci włókien kapilarnych” – kierownik, 1997
- projekt badawczy KBN nr 7 T 09C 062 21 (1552/T09/2000/21) „Kontrolowane uwalnianie środków z porowatych matryc chitozanowych” – **kierownik**, 2000-2003
- Badanie kinetyki i dynamiki mikroenkapsulacji podczas procesu suszenia rozpryskowego, KBN projekt badawczy KBN nr 4 T09C 007 24 – wykonawca, 2004-2006
- Niskotemperaturowe suszenie produktów spożywczych w układzie zamkniętym” projekt badawczy KBN nr 4 T09C 048 23 – wykonawca, 2006-2008
- projekt badawczy KBN nr (1459/H03/2006/31) „Monodispersyjne mikrosfery chitozanowe otrzymywane w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych” – **kierownik**, 2006-2009

- projekt badawczy KBN 2940/H03/2007/33 "Kinetyka uwalniania środków farmakologicznych z termoeżeli chitozanowych" - **główny wykonawca**, 2007- 2009
- projekt badawczy NCN OPUS 1 UMO-2011/01/B/ST8/06686 „Zmineralizowane termoeżele chitozanowe jako scaffody do hodowli komórkowej” - **kierownik** – w realizacji od 2011
- projekt badawczy NCN „Badania kinetyki fotosensybilizowanego utleniania wybranych ksenobiotyków w układach heterogenicznych” – **główny wykonawca** zakwalifikowany do realizacji w konkursie OPUS 4 od 2013
- First Indo-German International Research Training Group on Molecular and Cellular Glyco-Sciences (MCGS) – propozycja badań w projekcie badawczym z dr Timothy Douglas z Gent University od 2013

Współpraca z ośrodkami zagranicznymi

- Institute for Environmentally Compatible Process Technology Ltd., prof. H. Chmiel, Saarbrücken, Niemcy
- Bioengineering Research Unit, Nottingham University, prof. G.A. F. Roberts, , – Anglia obecnie prof. na emeryturze – pionier w dziedzinie badań nad chitozanem
- Department of Biomaterials Radboud University Medical Center Nijmegen - prof. Sander Leeuwenburgh, Holandia
- Universite de la Mediterranee - dr Tanguy Marqueste, Francja.
- Polymer Chemistry Biomaterials Group Ghent University - prof. Peter Dubruel, dr Timothy Douglas, Belgia

Współpraca z polskimi ośrodkami naukowymi

- Morski Instytut Rybacki (dr inż. A. Wojtasz-Pająk)
- Politechnika Warszawska (dr hab. inż. M. Jaworska)
- Uniwersytet Medyczny Łódź (prof. dr hab. inż. A. Chmiel, dr hab. n.med. M. Łukomska, lek. med. E. Wylon,)
- Akademia Medyczna Wrocław (prof. dr hab. inż. S. Pielka, dr D. Paluch)
- Instytut Chemii Fizycznej – Warszawa (dr W. Sobczak)
- Akademia Rolnicza w Szczecinie (prof. dr hab. inż. A. Bartkowiak)
- UMK Toruń (dr hab. J. Ostrowska—Czubenko, prof. S.Biniak)
- PŁ (prof. B. Walkowiak, dr inż. W. Maniukiewicz, dr M. Kamińska, prof. dr hab. inż. T. Antczak)
- PŁ - filia Bielsko-Biała (prof. dr hab. inż. J. Dutkiewicz, dr inż. D. Biniak)
- Bank Tkanek Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Katowicach (dr H. Bursig)
- Politechnika Śląska w Gliwicach (dr hab. inż. I. Korus)
- Uniwersytet Wrocławski (dr I. Mróz)

Współpraca z przemysłem

- Zakłady Włókien Chemicznych Chemitex-Anilana – Łódź
- Zakłady Włókien Sztucznych – Toruń
- Zakłady Włókien Chemicznych Chemitex-Celwiskoza, Jelenia Góra
- Okręgowa Spółdzielnia Mleczarska w Nysie i Turku;
- Zakłady Chemiczne Organika w Łodzi.
- Aflofarm
- EMO-Farm.

Dorobek naukowy

• Monografie	1
• Publikacje z IF	19
• Pozostałe publikacje	53
• Konferencje krajowe	42
• Konferencje zagraniczne	43
• Patenty krajowe uzyskane	11
• Patenty międzynarodowe uzyskane	1
• Zgłoszenia patentowe krajowe	3

Nagrody

Nagroda J.M. Rektora PŁ, 2009
Złoty Krzyż Zasługi 2010.

Zestawienie oceny punktowej

IF wg daty publikacji	23.98
IF wg (2011 lub 5-ciu lat)	34.895
Punktacja wg wykazu M.N. i Sz. W. (z 2012 r.)	772
z publikacji z IF	395
z pozostałych publikacji	202
z patentów	175

Cytowania

Scopus	136 (128 bez autocytowań), indeks Hirscha h = 5;
ISI Web of Knowledge	159 (145 bez autocytowań), indeks Hirscha h = 6
Web of Science	141 (127 bez autocytowań) indeks Hirscha h = 6

2. Przebieg pracy naukowej i osiągnięcia naukowo - badawcze

2.1 Przebieg pracy naukowej przed uzyskaniem stopnia doktora

Po ukończeniu studiów na Uniwersytecie Łódzkim od roku 1977 do 1992 pracowałam w Instytucie Włókien Chemicznych w Łodzi. Zajmowałam się problemami związanymi w antykorozyją (wytwarzaniem nietoksycznych powłok z emulsji epoksydowych) oraz membranami i technikami membranowymi (formowaniem membran kapilarnych z polisulfonu, poliakrylonitrylu i ich wykorzystaniem w podstawowych procesach membranowych, głównie ultrafiltracji). Nowatorska koncepcja i otrzymane wyniki pozwoliły na uzyskanie w tej dziedzinie 5 patentów [przed doktoratem patenty PI.1-PI.5].

W 1993 r. rozpoczęłam pracę w Politechnice Łódzkiej - na Wydziale Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska. W latach 1994-1997 uczestniczyłam w Stacjonarnym Studium Doktoranckim z zakresu „Biotechnologia Żywności i Środowiska”, w 1998 r. obroniłam pracę doktorską „Wytwarzanie i badanie własności membran z chitozanu”, której promotorem był prof. dr hab. inż. Władysław Kamiński, recenzentami dr hab. inż. Jolanta Bohdziewicz - Politechnika Śląska i dr hab. inż. prof. PW Roman Gawroński - Politechnika Warszawska.

Przedmiotem pracy doktorskiej były badania nad membranami chitozanowymi. Membrany wytwarzano w postaci hydrożelu metodą inwersji faz oraz w układzie polikation-polianion. Membrany wytworzone metodą inwersji faz badano pod kątem usuwania jonów metali w procesie nanofiltracji. Membrany wytworzone w wyniku reakcji polikationu z polianionem sprawdzono w bioreaktorach – jako membrany enzymatyczne z unieruchomioną aspartazą do przekształcenia kwasu fumarowego do kwasu asparaginowego. Badania prowadzone były w ramach grantu KBN 3 33 417 92 03 „Membrany chitozanowe”, którego byłam kierownikiem. Wyniki badań opublikowano [I.1- I.3].

2.2 Przebieg pracy naukowej po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora zajmowałam się procesami adsorpcji w różnych wysokoporowatych formach chitozanowych (makro- i mikrogranulki, membrany, termowrażliwe hydrożele). Moje zainteresowania rozszerzone są obecnie na wykorzystanie typowych procesów z inżynierii procesowej w inżynierii biomedycznej, która jest jedną z najbardziej rozwijających się dyscyplin naukowych, a mianowicie wykorzystanie różnych form chitozanowych jako nośników w procesie kontrolowanego uwalniania środków farmakologicznych oraz jako scaffoldów do hodowli komórkowej.

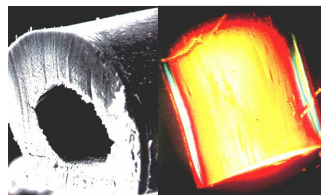
Badania dotyczące opisu procesu adsorpcji i desorpcji w różnych formach chitozanowych przedstawione zostały jako habilitacja (**punkt 2.3**).

Pozostały dorobek stanowiły głównie badania z zakresu inżynierii biomedycznej. Dotyczyły one wykorzystania różnych form chitozanowych głównie w następujących procesach:

- do separacji składników krwi,
- w bioreaktorach,
- jako hybrydowe opatrunki,
- jako scaffoldy do hodowli komórkowej.

Uzyskane wyniki badań z tego zakresu zostały przedstawione poniżej.

2.2.1 Struktury chitozanowe do separacji składników krwi



Separację składników krwi prowadzono na membranach kapilarnych oraz makrogranulkach. Membrany chitozanowe wytworzono metodą przedzenia mokrego. Sposób ich wytwarzania jest oryginalny – zastrzeżony patentem [dorobek po doktoracie patent PII.1]. Granica odcięcia podobnie jak dla membran płaskich wynosi około 30 kDa. Badano je w procesie separacji krwi - zatrzymują one składniki o masie cząsteczkowej powyżej granicy odcięcia (albuminę, cholesterol) w ponad 95%. Prace te opublikowane w 2004 r. [II.1] są na tyle interesujące i aktualne, że w 2011 r. otrzymano zaproszenie na konferencję do Bangkoku - EPS Global International Forum of Analytical Science z prośbą o zaprezentowanie wcześniej opublikowanych wyników w Biopolymers.

Określono również własności separacyjne chitozanu w stosunku do cholesterolu [II.7]. Badania te prowadzono na hydrożelowych granulach. Korzystne własności otrzymano dla złoża zawierającego jony Mg^{2+} , gdzie spadek aterio-gennej frakcji LDL wynosił około 25%, a poziom HDL pozostawał niezmieniony oraz po degradacji wywołanej promieniowaniem γ tj. po obniżeniu masy cząsteczkowej polimeru do 120 kD – adsorpcja wynosiła 12%. Istotne jest również źródło pochodzenia chitozanu – chitozan z grzybów charakteryzuje się wyższą adsorpcją LDL-u – 17%.

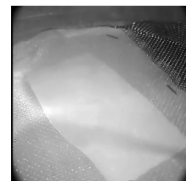
2.2.2 Struktury chitozanowe w bioreaktorach



Z uwagi na obecność w cząsteczce chitozanu reaktywnych grup aminowych i hydroksylowych możliwa jest również immobilizacja enzymów w strukturze chitozanu umożliwiającą wykorzystanie powstałych układów w bioreaktorach. Badania były kontynuacją prac wykonanych w ramach doktoratu, które dotyczyły immobilizacji aspartazy w membranach chitozanowych przeznaczonych do biosyntezy kwasu asparaginowego. Wykazano w nich, że możliwe jest wytworzenie chitozanowych membran z immobilizowanymi komórkami *Escherichia coli*, które posiadają aktywność w zakresie biosyntezy kwasu L-asparaginowego [I.3, II.9].

W kontynuowanych badaniach sprawdzono możliwość immobilizacji lipaz w hydrożelowym nośniku w postaci granulek chitozanowych. Lipaza *M.circinelloides* immobilizowana w ich strukturze wykazuje aktywność hydrolityczną i syntetyczną. Reakcja syntezy oleinianu butylu w środowisku eteru naftowego przebiega z wysoką sprawnością prowadząc do 90% estyfikacji kwasu oleinowego. Granulki wykazują dobre parametry mechaniczne, a pory matrycy chitozanowej nie ulegają zasklepieniu podczas inkubacji w apolarnych rozpuszczalnikach organicznych [II.2, II.8, II.9, dorobek po doktoracie patent PII.4].

2.2.3 Struktury chitozanowe jako hybrydowe opatrunki



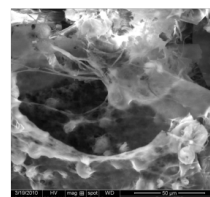
Tworzenie układów hybrydowych z możliwością wprowadzenia środka farmakologicznego stanowi podstawowy kierunek badań nad opracowaniem nowych postaci leku bądź opatrunków mających na celu uzyskanie lepszej dostępności i skuteczności, przy ograniczonych działaniach ubocznych, a zatem najbardziej korzystny dla prowadzonej terapii.

Z uwagi na brak toksyczności hydrożelowych membran [II.23] oraz własności samego chitozanu [II.13] zbadano je pod kątem wykorzystania jako materiał opatrunkowy. Przeprowadzono również badania nad wytworzeniem układów hybrydowych wprowadzając w strukturę membrany hydrożelowej gentamycynę. Sposób wytwarzania został zastrzeżony patentem [dorobek po doktoracie patent PII.3]. Prace prowadzono w ramach grantu badawczego KBN nr 7 T 09C 062 21 (1552/T09/2000/21) „Kontrolowane uwalnianie środków z porowatych matryc chitozanowych”, którego byłam kierownikiem.

Antybiotyk wprowadzano metodą „in situ” do roztworu błonotwórczego i „post loading” drogą sorpcji. W celu zwiększenia porowatości i plastyczności dodawano do roztworów wyjściowych różne środki porotwórcze (NaCl, glukoza, sacharoza, silikażele) i modyfikujące (poliwinylpirolidon, gliceryna, parafina, poli(etyleno glikole)). Zbadano strukturę otrzymanych form [II.3,II.4,II.17,II.18]. Opracowano sposób koagulacji roztworu błonotwórczego nie powodującego dezaktywacji antybiotyku – jest nim 2% roztwór NaOH w etanolu oraz węglan sodu [II.4,III.29]. Kinetyka uwalniania antybiotyku uzależniona jest od sposobu wprowadzenia antybiotyku, rodzaju soli chitozanowej i środka koagulującego [II.19,III.29]. Antybiotyk wprowadzony drogą sorpcji uwalniany jest z charakterystycznym „wybuchem”, co może mieć znaczenie np. przy opatrunkach przeznaczonych na rany silnie zainfekowane.

Hydrożele chitozanowe wykazują własności bakteriostatyczne, a układy hybrydowe własności bakteriobójcze w stosunku do *staphylococcus aureus*, *pseudomonas aeruginosa*; utrzymują się one nawet po odmyciu membran w wodzie [II.15,II.16]. Najdłuższy czas uwalniania gentamycyny uzyskano dla membrany wytworzonej z mrówczanu chitozanu i koagulowanej w Na_2CO_3 . Uwalnianie następuje drogą dyfuzji.

2.2.4 Struktury chitozanowe jako scaffoldy do hodowli komórkowej



Inżynieria tkankowa ma na celu uzyskanie biomateriałów, które mogłyby zastąpić lub zregenerować uszkodzoną tkankę i przywrócić właściwą jej funkcję. Obecnie zwraca się uwagę na kompozyty zawierające fazy zbliżone składem chemicznym do składników tkanki wymagającej rekonstrukcji bądź komponenty o geometrii zbliżonej do jej struktury.

Najnowszym trendem są badania nad scaffoldami możliwymi do wprowadzenia do chorego organu drogą iniekcji. Należą do nich hydrożele formujące się pod wpływem temperatury. Ich podstawową zaletą, jest to że są w stanie przybrać kształt wady tkanki. Pozwala to wyeliminować konieczność interwencji chirurgicznych, a także ograniczyć problemy adhezji komórek i substancji bioaktywnych, równomiernego ich rozmieszczenia w strukturze, ponieważ mogą być wprowadzone do roztworu przed podaniem – metodą „in

situ”. Termowrażliwe struktury są wytwarzane z polimerów, które w roztworach wodnych wykazują zależne od temperatury przejście zolu w żel.

W prezentowanych badaniach wykorzystano żele chitozanowe formujące się pod wpływem temperatury na skutek obecności β -glicerofosforanu sodu GP. Przejście od cieczy lepkiej do formy hydrożelu następuje w wyniku szybkiego wzrostu lepkości w temperaturze zwanej najniższą temperaturą krytyczną roztworu (LCST) [II22,II23].

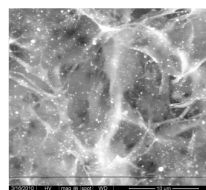
Możliwe jest również wykorzystanie takich żeli po suszeniu liofilizacyjnym. Żele te wykazują interesującą strukturę. Charakteryzują się wysoką porowatością (makropory – kilkadziesiąt μm) oraz są stosunkowo elastyczne. Stanowią więc interesujący materiał na scaffoldy. W przypadku wykorzystania struktur polimerowych do hodowli komórek tkanki kostnej często proponuje się wprowadzenie do struktury wapnia i fosforu czyli tzw. mineralizację. Z uwagi na obecność fosforu w termowrażliwych żelach chitozanowych możliwe jest wprowadzenie do struktury hydrożelu wapnia i uzyskanie scaffoldów zawierających związki mineralne zbliżone do hydroksyapatytu, a więc interesującego materiału do hodowli osteoblastów [II.24,II.26]. W badaniach wapń wprowadzano do struktury metodą sorpcji, a następnie dokonywano modyfikacji celem uzyskania związku wapnia i fosforu o stosunku Ca/P bliskim 1,67. Sposób ten zgłoszono do opatentowania [dorobek po doktoracie zgłoszenie patentowe ZPII.3]. Współpracująca w tej dziedzinie doktorantka mgr inż. Agata Skwarczyńska otrzymała za to zgłoszenie wyróżnienie na Krajowej Giełdzie Wynalazczości Studenckiej organizowanej przez Politechnikę Świętokrzyską (2012). Zgłoszenie to zostało wytypowane również do oceny potencjału komercyjnego.

Badania te są obecnie realizowane w ramach grantu NCN „Zmineralizowane termożele chitozanowe jako scaffoldy do hodowli komórkowej”, którego jestem kierownikiem.

Zaproponowano również oryginalny sposób mineralizacji żeli chitozanowych drogą enzymatyczną wykorzystując do tego celu alkaliczną fosfatazę. Enzym wprowadzany jest do roztworu chitozanu „in situ”, następnie w temperaturze ciała ludzkiego formuje się hydrożel, który w końcowym etapie inkubowany jest w roztworze wywołującym mineralizację tj. glicerofosforanie wapnia (CaGP). W badaniach okazało się, że nie tylko możliwa jest mineralizacja przy użyciu ALP, ale enzym ten powoduje również przesunięcie najniższej temperatury krytycznej roztworu (LCST) w stronę niższych temperatur, co jest zjawiskiem bardzo korzystnym. Rozwiązanie to wspólnie z Department of Biomaterials Radboud University Medical Center Nijmegen opatentowano [dorobek po doktoracie, patent międzynarodowy [MPII.1]. Wyniki badań opublikowano [II5,II26].

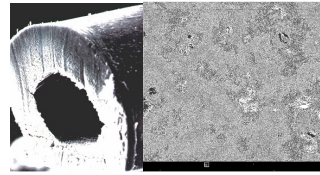
Termożele chitozanowe zbadano również pod kątem możliwości regeneracji komórek nerwowych. Są to najnowsze badania. Ich wyniki (zachowanie behawiorystyczne – reakcja na bodźce i badania spirometryczne) wydają się być interesujące. Badania prezentowane były na 3rd International Conference on Tissue Engineering [II.27, dorobek po doktoracie konferencje międzynarodowe 12].

2.2.5 Scaffoldy na bazie termowrażliwych żeli chitozanowych zawierające struktury nano (nanosrebro)



Trendem ostatnich lat są badania z wykorzystaniem cząstek nano. Opracowano sposób wytwarzania nanosrebra stabilizowanego solami chitozanu, które to rozwiązanie zgłoszono do opatentowania [dorobek po doktoracie zgłoszenie patentowe [ZPII1, ZPII2]. W oparciu o te badania wytworzono termowrażliwe żele chitozanowe zawierające nanosrebro [dorobek po doktoracie konferencje międzynarodowe 7].

2.2.6 Inne możliwości - Nici chirurgiczne, scaffolds do regeneracji nerwów



Z innych badanych możliwości wykorzystania struktur chitozanowych w inżynierii biomedycznej na uwagę zasługują membrany w postaci włókien kapilarnych służące jako potencjalny materiał na nici chirurgiczne. Zaletą ich jest możliwość wprowadzenia zarówno w strukturę jak i światło włókna dodatkowych substancji o własnościach dostosowanych do poszczególnych etapów procesu gojenia (np. w strukturę - środka przeciwbólowego, który konieczny jest w czasie zabiegu i bezpośrednio po nim, natomiast w światło włókna - antybiotyku wymaganego w 2-gim etapie leczenia w celu eliminacji procesu infekcji). Pomysł ten został opatentowany [dorobek po doktoracie patent [PII2]. Taka forma chitozanu podobnie jak termowrażliwy żel chitozanowy może być interesująca również do regeneracji nerwów.

2.3 Głównie osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

Do oceny jako habilitacja przedstawiono zestaw publikacji na temat:

Badanie procesów adsorpcji i desorpcji w różnych formach chitozanowych

Badania dotyczyły opisu procesu adsorpcji oraz desorpcji dla różnych struktur chitozanowych: membran, granulek i hydrożeli formujących się w podwyższonych temperaturach. Badania prowadzono w trzech aspektach: określono ich własności strukturalne, następnie sorpcyjne (w stosunku do wybranych jonów metali), bądź desorpcyjne (z układów hybrydowych zawierających aktywne biologicznie substancje albumina, gentamycyna), a w końcowym etapie na ich podstawie dokonywano próby wyjaśnienia mechanizmu sorpcji (bądź desorpcji).

Badania strukturalne i opis procesów (z punktu widzenia inżynierii procesowej i mechanizmu chemicznego) stanowią istotne rozszerzenie badań nad strukturami chitozanowymi - w przedstawionym aspekcie dotychczas nie były badane. Zbadano formy chitozanowe w postaci wysuszonej oraz hydrożeli. Obok znanych z literatury form (makrogranulki, termowrażliwe żele wytwarzane w oparciu o chlorek chitozanu oraz mikrogranulki suszone rozpryskowo) - opracowano nowe formy chitozanowe (hydrożelowe membrany z roztworów wysokolepkich wytwarzane metodą inwersji faz, układy hybrydowe, mikrogranulki wytwarzane w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych, termowrażliwe żele zawierające substancje czynne).

Osiągnięcia przedstawiono w następujących podrozdziałach:

2.3.1 BADANIE PROCESÓW ADSORPCJI NA RÓŻNYCH FORMACH CHITOZANU

2.3.1.1 Granulki hydrożelowe.

2.3.1.2 Mikrogranulki otrzymywane w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych.

2.3.1.3 Mikrogranulki wytwarzane w procesie suszenia rozpryskowego

2.3.2 BADANIE PROCESÓW DESORPCJI Z RÓŻNYCH FORM CHITOZANU

2.3.2.1 Membrany chitozanowe.

2.3.2.2 Termowrażliwe żele chitozanowe.

Do oceny przedstawiono następujące publikacje (w nawiasach podano IF (kolor czerwony rok publikacji/kolor czarny średnia z ostatnich 5 lat)).

BADANIE PROCESÓW ADSORPCJI NA RÓŻNYCH FORMACH CHITOZANU –

Granulki hydrożelowe

- J. Stawczyk, Sheng Li, Z. Modrzejewska Chitosan stuff atmospheric freeze-drying kinetics, Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering, 2, 124-129, 2007 (IF=**0.161**/0.583)
- Z. Modrzejewska, W. Sujka, M. Dorabalska, R. Zarzycki; Adsorption of Cr (VI) on cross-linked chitosan beads, Separation Science and Technology Vol. 41, nr 1, 111-122, 2006 (IF=**0.882**/1.015)
- Z. Modrzejewska, S. Biniak, R. Zarzycki, Adsorption of silver ions on chitosan hydrogel beads, Environmental Engineering, Taylor & Francis, 529-534, ISBN 0415408180. 2006

- Z. Modrzejewska, R. Zarzycki, A. Skwarczyńska, Process kinetics and equilibrium in Cu^{2+} sorption in hydrogel chitosan granules, Environmental Engineering, Taylor & Francis, Environmental Engineering III, Taylor & Francis Group, London, .213-219, 2010
- R. Zarzycki, G. Rogacki, Z. Modrzejewska, Model of kinetics in hydrogen chitosan granules, Chemical and Process Engineering, 801- 811, 2008 (IF=**0.199**/0.252)
- R. Zarzycki, Z. Modrzejewska, W. Sujka Sorpcja jonów metali w hydrożelu chitozanowym, monografia PAN Łódź, 2008, ISBN: 978-83-86492-55-8
- Z. Modrzejewska, Sorption mechanism of copper in chitosan hydrogel, Reactive and Functional Polymers Volume 73, Issue 5, May 2013, 719–729, 2013 (IF= **2.71**)

Mikrogranulki otrzymywane w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych

- Z. Modrzejewska, R. Zarzycki, M. Dorabalska, G. Rogacki, A. Wojtasz-Pająk, Properties of chitosan microgranules formed by supercritical fluid processing, Drying Technology, 27, 12, 1370-1378, 2009 (IF=**1.048**/1.662)
- Z. Modrzejewska, R. Zarzycki, M. Dorabalska, A. Wojtasz-Pająk, D. Biniaś, Crystalline structure of chitosan microgranules cross-linked with Cu^{2+} and Ag^+ ions, Crystal Growth & Design, 4372-4377, 2008 (IF=**4.215**/4.389)
- R. Zarzycki, R. Petrus, Z. Modrzejewska, M. Dorabalska, G. Rogacki, "Equilibrium in Cu (II) and Ag (I) ion adsorption on chitosan microgranules formed in supercritical drying conditions", Chemical and Process Engineering 28, 735-745, 2007 (IF=**0.115**/0.252)
- R. Zarzycki, Z. Modrzejewska, M. Dorabalska, Mechanizm sorpcji jonów Cu^{2+} z chitozanem uformowanym w postaci mikrogranulek, Inżynieria i Aparatura Chemiczna, 5, 77-78, 2009
- R. Zarzycki, Z. Modrzejewska, A. Wojtasz-Pająk, The mechanism of sorption of Ag^+ ions on chitosan microgranules: and NMR studies, Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives, V XIV, 49-64, 2009

Mikrogranulki wytwarzane w procesie suszenia rozpryskowego

- J. Adamiec Z. Modrzejewska, Some structural properties of spray-dried chitosan microgranules, Drying Technology, 2005,1601-1611 (IF=**1.029**/1.662)

BADANIE PROCESÓW DESORPCJI Z RÓŻNYCH FORM CHITOZANU

Membrany chitozanowe

- Z. Modrzejewska, I. Korus, P. Owczarz, The Effect of Seasoning a Membrane-Forming Solution on the Separation Properties of Chitosan Membranes, Journal of Membrane Science, 181, 229-239, 2001 (IF=**1.721**/3.85...4.3)
- Z. Modrzejewska, J. Stawczyk, K. Matyka, M. Matyka, I. Mróz, A. Ciszewski, Surface Microstructure of Chitosan Membranes – AFM Investigations", Polish Journal of Environmental Studies" (vol. 15, No. 4A), 84-87, 2006, (IF=**0.627**/0.543)
- Z. Modrzejewska, W. Maniukiewicz, A. Wojtasz-Pająk, Determination of hydrogel chitosan membrane structure, Monografia X Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives, 2006
- Z. Modrzejewska, G. Rogacki, R. Zarzycki, Kinetyka kontrolowanego uwalniania gentamycyny z matrycy chitozanowej, Inżynieria Chemiczna i Procesowa T 25, Z 3/2, 1321-1326, 2004

Termowrażliwe żele chitozanowe

- R. Zarzycki, K. Nawrotek Z. Modrzejewska Drug release from hydrogel matrices, Ecological Chemistry and Engineering, Vol. 17, nr 2, s. 117—136 , 2010 (IF=**0.294**)
- P. Owczarz, Z. Modrzejewska Wpływ substancji czynnych na właściwości reologiczne żeli chitozanowych w pobliżu granicy przejścia fazowego, Inżynieria i Aparatura Chemiczna 2012, 364-365
- R. Zarzycki, G. Rogacki, Z. Modrzejewska, K. Nawrotek, Modeling of drug (albumin) release from thermosensitive chitosan hydrogel, Ind. Eng. Chem. Res., 50 (9), 5866–5872, 2011 (IF= **2.237**)

Do oceny przedstawiono 19 ww. publikacji, 12 z nich znajduje się na Liście Filadelfijskiej oraz monografię (w Załączniku 3 zawierającym spis publikacji i udział w konferencjach w porządku chronologicznym wyodrębniono je pogrubionym drukiem). Przy omawianiu wyników powoływano się na nie wg numeracji przyjętej w Załączniku 3. W Załączniku 3 (po numeracją oznaczoną III.) znajdują się również pozostałe publikacje związane z tematem (23), prezentacje na konferencjach zagranicznych (31), krajowych (33) oraz patenty (2). Mój

wkład w powstanie publikacji jest dominujący (w zdecydowanej większości publikacji jestem autorem do korespondencji). Prace realizowane były najczęściej w ramach grantów, których byłem kierownikiem lub głównym wykonawcą. Oświadczenia habilitanta i współautorów odnośnie ich udziału w powstawaniu wspólnych publikacji zamieszczone zostały w Załączniku 5.

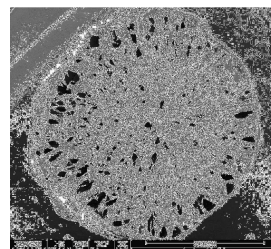
Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników

2.3 1. BADANIE PROCESÓW ADSORPCJI NA RÓŻNYCH FORMACH CHITOZANU

Chitozan jest kopolimerem (1,4- β)-2-acetyloamino-2-dezoksy-D-glukopiranozy i (1,4- β)-2-amino-2-dezoksy-D-glukopiranozy. W przeciwieństwie do polimeru wyjściowego-chityny rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach organicznych i w związku z tym możliwe jest przekształcenie go w formy użytkowe (granulki membrany, gąbki). Dzięki obecności w cząsteczce reaktywnych grup -OH i -NH₂ odznacza się dobrymi właściwościami adsorpcyjnymi, głównie w stosunku do jonów metali – wykazuje bowiem zdolność tworzenia związków chelatowych. Na właściwości kompleksotwórcze i na trwałość kompleksu metal – chitozan wpływ mają parametry charakteryzujące polimer tj. stopień deacetylacji, długość łańcucha polimerowego oraz krystaliczność. Z uwagi na fakt, że w proces wiązania jonów metali przez chitozan są zaangażowane głównie grupy aminowe i hydroksylowe podstawowym parametrem jest stopień deacetylacji, który określa stosunek reaktywnych grup aminowych do acetyloaminowych. Istnieje możliwość zastosowania chitozanu do wiązania jonów metali, m.in. przy: oczyszczaniu ścieków z jonów metali ciężkich i radioizotopów, odzyskiwaniu cennych jonów metali, a także redukcji zbędnych jonów metali z wody pitnej, a także tworzenia kompozytowych materiałów o unikatowych właściwościach, które mogą być wykorzystane zarówno w inżynierii środowiska jak i inżynierii biomedycznej.

Proces adsorpcji prowadzono na sorbentach sferycznych.

Granulki wytwarzano w różnych formach i o różnych wymiarach: hydrożelowe makrogranulki (2-3 mm), mikrogranulki w procesie suszenia rozpryskowego (rzędu kilku μ m) i mikrogranulki w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych (rzędu 1 μ m).



2.3.1.1 Granulki hydrożelowe

Hydrożelowe granulki wytwarzano metodą inwersji faz. Ich unikalne właściwości adsorpcyjne wynikają z faktu, iż posiadają rozwiniętą wewnętrzną powierzchnię, szerokie pory oraz zawierają w strukturze wodę zwiększającą szybkość transportu jonu metalu do wnętrza ziarna. W przedstawionych do recenzji pracach określono właściwości strukturalne i sorpcyjne oraz przedstawiono propozycję wyjaśnienia mechanizmu sorpcji.

Porowatość struktury określono metodą sorpcyjną w oparciu o teorię kondensacji kapilarnej Kelvina (dla benzenu) i teorię objętościowego zapełniania mikroporów (dla ditlenku węgla). Strukturę obserwowano również pod mikroskopem skaningowym. W celu zachowania w jak najmniejszym stopniu niezmienionej struktury badania prowadzono dla granulek po suszeniu liofilizacyjnym oraz w procesie niskotemperaturowego suszenia pod ciśnieniem atmosferycznym.

Badania strukturalne uzupełniono o widma IR, XRD (krystaliczność), XPS.

Hydrożel charakteryzuje się wysoką porowatością $\epsilon = 0,95$. W strukturze dominują głównie makropory, których średnica jest rzędu 30 - 350 μ m. Rozwinięcie na poziomie mikroporów jest niewielkie - powierzchnia mezoporów wynosi zaledwie 16 m²/g [III.2]. Hydrożel zawiera w ponad 93% wodę – z analizy widm DSC (metodą Mansora i Malcolm'a

stosowaną do określenia charakteru obecnej w strukturze wody) wynika, że występuje ona głównie w postaci niezwiązanej, bądź częściowo związanej, co umożliwia dyfuzję jonów w procesie sorpcji; tym niemniej ponad 5% wody jest najprawdopodobniej związane z cząsteczką glukozaminy. Woda ta bierze udział w reakcji tworzenia związków kompleksowych [III.17, III.4]. Struktura krystaliczna hydrożelu wynikająca z dyfraktogramów ma inny charakter niż polimer wyjściowy. Daje się zaobserwować pewne uporządkowanie w fazie amorficznej, natomiast zmniejsza się pasmo typowe dla fazy krystalicznej [monografia, III.4].

W kolejnym etapie przeprowadzono badania sorpcji wybranych jonów metali Cu(II), Ag(I), Fe(II), Fe(III), Cd(II), Mn(II), Zn(II), Ca(II), Cr(VI) [monografia, III.1, III.15, III.16]. Szczegółowe badania przeprowadzono dla Cu(II), Ag(I) [III.4, III.18, III.19, III.20, III.21].

Określono zmianę struktury wykorzystując metody przedstawione wyżej (widma IR, WAXS, XPS). Badania te wykorzystano do interpretacji mechanizmu sorpcji [III.4].

Po sorpcji zarówno Cu(II) jak i Ag(I) zmienia się struktura krystaliczna; praktycznie zanika pasmo charakterystyczne dla fazy krystalicznej, widoczne są pasma przy wysokich kątach Θ wskazujące na uporządkowanie w fazie amorficznej. Zmieniają się również widma DSC. Z niepublikowanych prac (praca mgr P. Janecki) wynika, że hydrożel po sorpcji posiada zdecydowanie mniej wody. Wynika to prawdopodobnie bądź ze zmiany struktury (obkurczanie) bądź (lub i) z udziału cząsteczek wody w tworzeniu związku chelatowego.

W końcowym etapie zaproponowano model sorpcji jonów. Mechanizm sorpcji miedzi Cu(II) w hydrożelu chitozanowym zaproponowano opierając się na danych literaturowych i badaniach własnych (widmach IR oraz XPS). Ustosunkowano się do przedstawionych w literaturze hipotez oraz przedstawiono na ich tle własne propozycje. Z otrzymanej równowagi opisanej izotermą Langmuira wynika, że maksymalna sorpcja wynosi – 2.5 - 3,2 mmol/5,5 mmol NH_2 – czyli na 1 mol Cu(II) przypadają około 2 (1.8) mole NH_2 , co sugeruje mechanizm sorpcji według modelu mostkowego. Badania strukturalne IR i XPS poddają jednak w wątpliwość tę hipotezę. Z widm XPS wynika, że około 50% grup aminowych jest niereaktywnych (czy raczej niedostępnych), a zatem bardziej prawdopodobny wydaje się być model wiszącej kropli. Po części odpowiada to propozycji Domarda według której jon miedzi oddziałuje z grupą aminową $-\text{NH}_2$ i hydroksylową $-\text{OH}$ występującą przy trzecim atomie węgla oraz dwoma cząsteczkami wody lub dwoma grupami OH^- . W przypadku sorpcji miedzi w hydrożelu, z badań własnych (widma XPS i FTIR) wynika, że tworzenie kompleksu z grupą hydroksylową $-\text{OH}$ występującą przy trzecim atomie węgla jest dyskusyjne. Widma XPS dla węgla wskazują na niewielki ich udział, a zatem najbardziej prawdopodobna wydaje się sugestia Rhazi mówiąca o istnieniu dwóch różnych trwałych kompleksów miedzi zależnych od pH: $[\text{Cu}(-\text{NH}_2)]^{2+}$, 2OH^- , H_2O – dla wartości pH między 5,3 a 5,8 oraz $[\text{Cu}(-\text{NH}_2)_2]^{2+}$, 2OH^- – dla pH powyżej 5,8. Uzasadnienie przyjęcia tej hipotezy jest następujące - badania struktury po sorpcji prowadzono z CuSO_4 o pH początkowym 3,5, które w trakcie procesu wzrastało do 5- 5.5. A zatem zgodnie z propozycją Rhazi najbardziej prawdopodobny w tym przypadku wydaje się być model wiszący, gdzie związek koordynacyjny tworzy się z grupą aminową $-\text{NH}_2$ oraz cząsteczkami wody i/lub grupami OH^- z roztworu. Udział wody w tworzeniu związków chelatowych potwierdzają również widma XPS. Wyniki tych badań zostały opublikowane w samodzielnej publikacji [III.4].

W przypadku sorpcji srebra Ag (I) propozycja mechanizmu sorpcji nie została jeszcze opublikowana – praca jest złożona do druku. Z otrzymanej równowagi opisanej izotermą Langmuira wynika, że maksymalna sorpcja wynosi – 2.6 mmol/5,5 mmol NH_2 – czyli na 1 mol Ag przypadają około 2 mole NH_2 , co sugeruje mechanizm sorpcji według modelu mostkowego. Podobnie jak w przypadku sorpcji jonów miedzi z widm XPS (dla azotu) wynika zdecydowany udział grup aminowych $\text{C}-\text{NH}_2$ w procesie adsorpcji jonów srebra, lecz około 50% grup aminowych jest niereaktywnych, następuje ich protonowanie. Ilość NH_3^+ wzrasta wraz ze wzrostem ilości zaadsorbowanych jonów srebra. Bardziej prawdopodobny wydaje się być zatem model wiszącej kropli.

Analiza widm węgla potwierdza udział grup aminowych w tworzeniu związków chelatowych Ag–chitozan. Obserwuje się zdecydowany spadek procentowego udziału

C- NH₂ proporcjonalny do wzrostu ilości zaadsorbowanego srebra z tym, że spadek ten jest nieco niższy niż dla miedzi. Bardziej reaktywna niż w przypadku jonów Cu(II) jest natomiast grupa OH. Wraz ze wzrostem ilości zaadsorbowanego srebra w chitozanie spada proporcjonalnie procentowy udział grup C-OH. Spadek ten jest wyższy niż w przypadku adsorpcji jonów miedzi. W trakcie łączenia jonów Ag (I) z cząsteczką chitozanu obserwuje się także zmiany przy grupach O-C-O.

Przy adsorpcji pik identyfikowany z grupami C=O przesuwają się w stronę niższych energii i następuje wzrost % udziału tych grup, wzrost ich udziału może być tłumaczony utlenianiem metalu na powierzchni.

Po adsorpcji jonów srebra obserwuje się niewielki spadek udziału % grup C-O-C, co sugerować może destrukcję wiązań (1→4) β glikozydowych, bądź mało prawdopodobny, lecz sugerowany w pracach Braier'a i Jishi'ego udział tlenu występującego w pierścieniu sacharydowym. W widmach azotu obserwuje się 20% spadek zawartości O=C-N, co sugerować może pewną reaktywność grup acetyloaminowych w tworzeniu związków chelatowych ze srebrem.

Kinetykę adsorpcji opisano równaniami reakcyjnymi pseudo I i II rzędu, modelem dyfuzyjnym oraz opracowano model zakładający następujący mechanizm: dyfuzja w porach spowodowana reakcją chemiczną I rzędu [III.20, III.21, III.3,]. Opis procesu sorpcji reakcją pseudo – pierwszego i drugiego rzędu daje dość dobre przybliżenie, jednak stałe reakcji są funkcją stężenia początkowego adsorptywu, a zatem trudna jest interpretacja fizyczna procesu. Przyjmując z kolei do opisu kinetyki model dyfuzji wewnątrzcząsteczkowej uzyskuje się również dobre przybliżenie, ale efektywny współczynnik dyfuzji zależy od stężenia początkowego i można go przyjąć jako stały w pewnych przedziałach czasowych [0÷1h; 1÷6; 6÷24].

W zaproponowanym modelu [III.3], przyjęto następujące założenia

- Ziarna są regularnymi kulami o promieniu R.
- Rozkład porów i materiału stałego są stałe we wnętrzu ziarna i nie zależą od promienia (zakłada się homogeniczność materiału).
- Ruch masy wewnątrz ziarna odbywa się na drodze dyfuzji opisanej przez prawo Ficka.
- Na powierzchni panuje równowaga adsorpcyjna.
- Proces adsorpcji zachodzi tylko w jednym kierunku (nie zachodzi proces desorpcji).
- Współczynnik dyfuzji ma wartość stałą $D_{AB} = \text{const.}$
- Proces chemisorpcji opisany jest równaniem na kinetykę reakcji I rzędu.

Opracowany model zweryfikowano dla sorpcji jonów Cu²⁺, Ag⁺. Przyjmując współczynnik dyfuzji analogiczny jak dla wody (z uwagi na fakt, że hydrożel zawiera w ponad 95% wodę, założono, że pory o średnicy 30-350 μm nie stanowią oporu dla ruchu jonów); proces sorpcji daje się opisać jedną stałą - niezależną od stężenia jonu w adsorptywie [monografia, III.3].

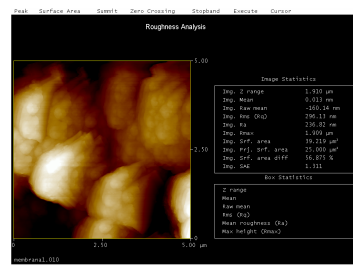
Równowagę opisano podstawowym równaniem Langmuira dla powierzchni homogenicznych oraz równaniami zakładającymi heterogeniczny charakter (Freundlicha, Langmuira-Freundlicha, Totha, Redlicha-Petersona) i równaniem Dubinina-Raduszkiewicza wykorzystującym teorię objętościowego zapełniania mikroporów. Z analizy równowag wynika, że powierzchnia ma charakter heterogeniczny – równowagę z najmniejszym błędem opisuje równanie Langmuira – Freundlicha i Dubinina-Raduszkiewicza. Materiał zebrano w monografii.

Główne osiągnięcia:

- **Zaproponowanie modelu kinetyki sorpcji w sferycznym hydrożelu chitozanowym, który łączy proces dyfuzji z reakcją chemiczną I rzędu.**
- **Opis równowagi w procesie sorpcji jonów metali na sorbencie heterogenicznym.**

- Zaproponowanie mechanizmu sorpcji jonów Cu^{2+} i Ag^+ hydrożelu chitozanowym wytworzonym metodą inwersji faz.

2.3.1.2 Mikrogranulki otrzymywane w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych



Opracowano sposób wytwarzania sferycznych mikrosfer chitozanowych o wysokim rozwinięciu powierzchni. Mikrogranulki wywarzane są w procesie wieloetapowym z wykorzystaniem procesu suszenia w warunkach nadkrytycznych. W pierwszym etapie wytwarza się hydrożel drogą inwersji w fazę w środowisku gazowego amoniaku, po jego otrzymaniu drogą ekstrakcji wymywa się polarny rozpuszczalnik na mniej polarny, który następnie usuwa się w warunkach nadkrytycznych [III.23]. Sposób wytwarzania zastrzeżony jest patentem [PIII.2]. Badania realizowane były w ramach projektu badawczego KBN nr (149/H03/2006/31) „Monodispersyjne mikrosfery chitozanowe otrzymywane w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych”, którego byłam kierownikiem.

Porowatą strukturę określono metodą sorpcji ditlenku węgla i benzenu oraz na podstawie widm IR, dyfraktogramów WAXS i widm NMR i XPS. Określono parametry strukturalne i zaproponowano mechanizm sorpcji. Mikrogranulki charakteryzują się rozwiniętą powierzchnią wewnętrzną. Objętości porów wynoszą od 0,2 do 0,92 cm^3/g , a powierzchnie od 266 do 525 m^2/g . W objętości porów główny udział przypada na mezopory – średnio ok. 75%, a o rozwinięciu powierzchni decydują głównie ultra- i mezopory – ze względu na swoje wymiary.

Na porowatość mikrogranulek wpływ ma: stężenie roztworu polimeru, z którego wytwarzano hydrożel, stopień deacetylacji chitozanu i rodzaj soli wyjściowej (rodzaj rozpuszczalnika polimeru). Strukturę o ultraporowatości (mikropory 0,4-0,7 nm) uzyskuje się z roztworów o niskim stężeniu polimeru. Np. w mikrogranulkach wytworzonych z 2% roztworu polimeru udział ultramikroporów w ogólnej objętości i powierzchni mikro- i mezoporów stanowi odpowiednio 55% i 80%, podczas gdy w strukturze mikrogranulek wytworzonych z 4% roztworu polimeru analogiczna objętość i powierzchnia stanowi odpowiednio 10 i 40% [III.7].

Wyznaczono podstawowe parametry określające strukturę krystaliczną mikrogranulek przed i po sorpcji (wielkość komórki elementarnej, odległość międzypłaszczyznowa). Struktura krystaliczna mikrogranulek zbliżona jest do polimeru wyjściowego. Na dyfraktogramach obserwuje się dwa pasma przy kącie $2\theta = 10^\circ$ i 20° wskazujące na krystaliczną strukturę. Po sorpcji jonów metali krystaliczność spada. Adsorpcja jonów metalu odbywa się głównie w amorficznym obszarze próbki. Wyniki badań opublikowano [III.6].

Zaproponowano mechanizm sorpcji jonów Cu^{2+} i Ag^+ . Interesujące jest porównanie go z mechanizmem sorpcji w hydrożelu. Wydaje się, że w przypadku sorpcji miedzi dla sorbentu suchego propozycja Domarda jest najbardziej prawdopodobna. Główna różnica w mechanizmie sorpcji w hydrożelu i sorbencie suchym dotyczy udziału grup hydroksylowych występujących przy węglu C3. W sorbencie nie zawierającym wody w strukturze, związek koordynacyjny tworzy się z grupą aminową $-\text{NH}_2$ i hydroksylową występującą w cząsteczce chitozanu oraz cząsteczkami wody i/lub grupami OH^- z roztworu, natomiast w hydrożelu udział grup hydroksylowych występujących w cząsteczce chitozanu jest istotnie niższy [III.24, III.25].

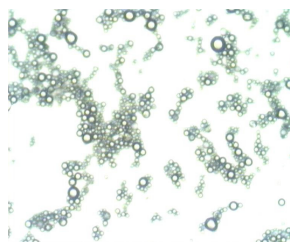
Określono kinetykę i równowagę w procesie sorpcji jonów Cu^{2+} i Ag^+ . Z uwagi na wysokie rozproszenie adsorpcja zachodzi natychmiast na powierzchni, a następnie, z uwagi na rozwinięcie powierzchni wewnętrznej proces najprawdopodobniej ma charakter dyfuzji Knudsen. Równowagę podobnie jak w przypadku hydrożelowych granulek opisano

podstawowym równaniem Langmuira dla powierzchni homogenicznych oraz równaniami zakładającymi heterogeniczny charakter (Freundlicha, Langmuira-Freundlicha, Totha, Redlicha-Petersona) i równaniem Dubinina-Raduszkiewicza wykorzystującym teorię objętościowego zapełniania mikroporów [III.5].

Główne osiągnięcia

- **Opracowanie nowego materiału o wysokim rozwinięciu powierzchni i określenie jego struktury (głównie ultraporowatości i krystaliczności).**
- **Podanie opisu równowagi w procesie sorpcji jonów metali na sorbencie heterogenicznym.**
- **Zaproponowanie mechanizmu sorpcji jonów Cu^{2+} i Ag^+ .**

2.3.1.3 Mikrogranulki wytwarzane w procesie suszenia rozpryskowego



Mikrogranulki otrzymywane w procesie suszenia rozpryskowego, z uwagi na fakt, że otrzymywano je głównie z soli chitozanowych (octan, mleczan, askorbinian) bez dodatku środka sieciującego ulegają w wodzie szybkiemu pęcznieniu i rozpuszczeniu, a zatem nie badano ich pod kątem możliwości sorpcyjnych. Sieciowanie mikrogranulek (np. aldehydem glutarowym) zdecydowanie obniża własności sorpcyjne. Własności sorpcyjne soli chitozanowej (octanu) przedstawiono w publikacji [III.18]. Interesująca jest struktura wewnętrzna mikrogranulek i zdolność sorpcyjna wilgoci. Porowatą strukturę określono metodą sorpcji ditlenku węgla i benzenu. Rozwinięcie powierzchni jest stosunkowo wysokie i wynosi 100-180 m²/g; w strukturze dominują submikropory (ponad 90%). Wyniki przedstawiono w publikacji [III.8]. Granulki formowane metodą rozpryskową wytwarzano pod kątem aplikacji w farmacji (granulki z askorbinianu do leczenia chorób przyzębia (prof. dr hab. inż. Barbara Kochańska) i jako materiał do enkapsulacji (dr hab. inż. Janusz Adamiec).

Główne osiągnięcia

- **Określenie struktury porowatej mikrogranulek otrzymywanych w procesie suszenia rozpryskowego.**

2.3.2 BADANIE PROCESÓW DESORPCJI Z RÓŻNYCH FORM CHITOZANU

2.3.2.1 Membrany chitozanowe



Opracowano sposób wytwarzania hydrożelowych membran w oparciu o wysokolepkie roztwory soli chitozanowych [PII.1]. Z uwagi na fakt, że chitozan jest naturalnym kationowym

polielektrolitem, trudno otrzymywać roztwory o stężeniach powyżej kilku (2-3)%. Skutkiem czego otrzymane struktury charakteryzują się bardzo niską wytrzymałością mechaniczną i zachodzi konieczność odparowywania rozpuszczalnika przed procesem neutralizacji. Opracowano sposób formowania hydrożelowych membran metodą inwersji faz oraz w układzie (polianion-polikation) bez odparowywania rozpuszczalnika z wysokolepkich soli chitozanowych [(6-12)%] wykorzystując zmianę ich własności reologicznych podczas procesu ścinania (rozrzedzanie ścinaniem). Wysokolepkie roztwory soli chitozanowych charakteryzują się stabilnością parametrów - degradacja polimeru zachodzi bardzo powoli – po miesiącu kondycjonowania praktycznie nie następuje zmiana masy cząsteczkowej polimeru, o czym świadczy brak zmian w charakterze przebiegu krzywych reologicznych. Hydrożelowe membrany chitozanowe to struktury o wysokiej porowatości, granica odcięcia określona dla dekstranu wynosi 10-30 kDa [III.9]. Charakteryzują się stosunkowo dużą wytrzymałością mechaniczną. Siła zrywająca wynosi od 0.2 N/cm² do 2 N/cm² – w zależności od stężenia polimeru w roztworze błonotwórczym [III.28]. Posiadają w strukturze wodę o różnym charakterze [III.34]. Własności i struktura zależą nie tylko od stężenia polimeru, ale również rodzaju rozpuszczalnika (kwas octowy, mlekowy), środka neutralizującego NaOH, Na₂CO₃) oraz środka plastyfikującego [III.33].

Badanie desorpcji z chitozanowych membran hybrydowych prowadzono w ramach grantu badawczego KBN nr 7 T 09C 062 21 (1552/T09/2000/21) „Kontrolowane uwalnianie środków z porowatych matryc chitozanowych”, którego byłam kierownikiem.

Wytworzono membrany chitozanowe zawierające jako substancję aktywną - gentamycynę, którą wprowadzono do struktury metodą „in situ” do roztworu błonotwórczego i „post loading” drogą sorpcji [patent PII.3]. Wytwarzanie membran metodą „in situ” wymagało doboru środka koagulującego nie powodującego dezaktywacji antybiotyku i jego uwalniania do kąpieli koagulacyjnej. Najskuteczniejsza w przypadku gentamycyny jest koagulacja w alkoholowym roztworze zasadowym. Kinetyka desorpcji substancji czynnej uzależniona jest od sposobu jej wprowadzenia, rodzaju soli chitozanowej i środka koagulującego. Antybiotyk wprowadzony drogą sorpcji uwalniany jest z charakterystycznym „wybuchem” Przedłużony czas uwalniania gentamycyny do 50 h uzyskano dla membrany wytworzonej z mrówczanu chitozanu i koagulowanej w Na₂CO₃. [III.29]. Kinetykę uwalniania opisano modelem dyfuzyjnym [III.30]. Założono, że współczynnik dyfuzji jest silnie związany z wartością lokalnego stężenia substancji uwalnianej a zależność ta ma postać potęgową:

$$D_{AB} = \alpha \cdot C^n$$

Dla dyfuzji w matrycy ciała stałego uformowanego w postaci granulek założono, że ruch masy odbywa się tylko w kierunku promienia r w symetrycznym układzie sferycznym. Wówczas równanie przyjmie postać:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \alpha \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 C^n \frac{\partial C}{\partial r} \right)$$

Natomiast dla matryc uformowanych w postaci płaskich błon lub filmu transport masy odbywa się tak jak w tzw. płycie nieskończonej czyli w kierunku x prostopadłym do powierzchni błony:

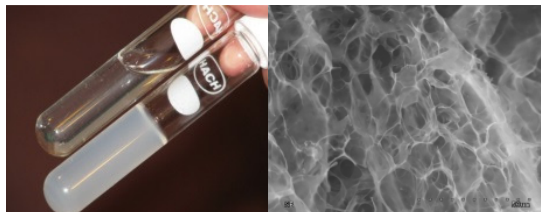
$$\frac{\partial C}{\partial t} = \alpha \frac{\partial}{\partial x} \left(C^n \frac{\partial C}{\partial x} \right)$$

Dla obu przypadków przyjmowano zerowy warunek brzegowy pierwszego rodzaju, który spełnia postulowany często w literaturze dotyczącej uwalniania leków postulat tzw. *perfect sink* (Cooke, 1995) [III.30].

Główne osiągnięcie

- Opracowanie metody wytwarzania hydrożelowych membran chitozanowych.
- Określenie struktury porowatej membran.
- Opracowanie metody wytwarzania hydrożelowych hybrydowych membran chitozanowych (z antybiotykami) nie powodującej dezaktywacji substancji czynnej.
- Opis kinetyki desorpcji.

2.3.2.2 Termowrażliwe żele chitozanowe



Termowrażliwe struktury są wytwarzane z polimerów, które w roztworach wodnych wykazują zależne od temperatury przejście zolu w żel. W prezentowanych badaniach wykorzystano żele chitozanowe formujące się pod wpływem temperatury na skutek obecności β -glicerofosforanu sodu. Przejście od cieczy lepkiej do formy hydrożelu następuje w wyniku szybkiego wzrostu lepkości w temperaturze zwanej najniższą temperaturą krytyczną roztworu (LCST). W przypadku chitozanu jest ona bliska fizjologicznej temperaturze ciała ludzkiego [III.35].

Termowrażliwe żele chitozanowe wytwarzano z różnych rodzajów soli chitozanowych (chlorku, mleczanu, glutaminianu chitozanu), przy użyciu β -glicerofosforanu, jako środka neutralizującego i umożliwiającego wzrost oddziaływań hydrofobowych. Stanowią one interesujący materiał jako nośnik do kontrolowanego uwalniania leku, który może być wprowadzony do organizmu drogą iniekcji [III.36].

Termowrażliwe żele chitozanowe jako nośniki substancji czynnych badano w ramach grantu KBN N208 2940 33 „Kinetyka uwalniania środków farmakologicznych z termożeli chitozanowych”, gdzie byłam głównym wykonawcą.

W prowadzonych badaniach podjęto próbę wyjaśnienia mechanizmu formowania żeli. Badania prowadzono w kierunku opracowania spójnego mechanizmu tworzenia żelu chitozanu pod wpływem obecności glicerofosforanu GP uwzględniając prezentowane w literaturze sugestie: Cho, że główną siłą napędową żelowania chitozanu w wysokiej temperaturze w obecności β -GP są oddziaływania hydrofobowe i zmniejszenie rozpuszczalności, Chenite, że w obecności glicerofosforanu żel może być utworzony na skutek odpychania elektrostatycznego i możliwości oddziaływań jonowych między grupami NH_3^+ znajdującymi się w cząsteczce chitozanu z $\text{-O-glicerofosforanem}$ oraz konkurencyjny Lavertu, sugerujący tworzenie żelu na skutek łączenia protonów z grup aminowych z glicerofosforanem.

W badaniach własnych uwzględniono następujące procesy zachodzące na skutek obecności w soli chitozanowej glicerofosforanu GP

- GP dysocjuje



- powoduje to wzrost pH roztworu chitozanu,
- w niskich temperaturach
- zachodzi elektrostatyczne oddziaływanie między ujemnie naładowanymi (resztami) cząsteczkami fosforanowymi z glicerofosforanu a dodatnio naładowanymi grupami aminowymi,
- GP wspiera również uwodnienie cząsteczek chitozanu i interakcję cząsteczek chitozanu z wodą.
- procesy te chronią przed natychmiastową separacją chitozanu,
- między cząsteczkami polimeru istnieją wiązania fizyczne i wodorowe, ale są one słabe.
- pod wpływem temperatury
- elektrostatyczne oddziaływania między ujemnie naładowanymi (resztami) cząsteczkami fosforanowymi z glicerofosforanu a dodatnio naładowanymi grupami aminowymi nadal istnieją,
- osłaniające polimer cząsteczki wody są usuwane przez resztę glicerynową i powstają nowe silniejsze wiązania wodorowe między hydrofobowymi grupami, co powoduje wytrącenie polimeru.

Sugestie te zaproponowano po analizie składu pierwiastkowego żeli wytworzonych z chlorku i glutaminianu chitozanu po etapie kondycjonowania w wodzie. Badania dla żeli wytworzonych z chlorku chitozanu wskazują, że w pierwszych kilku godzinach (do 4h) ilość fosforu praktycznie pozostaje stała, zmniejsza się sól i chlor. Istnieje więc prawdopodobieństwo, że tworzy się NaCl (Na^+ od fosforanu; Cl^- z kwasu solnego). Ubytek Na^+ jest jednak większy niż wynika to ze stechiometrii pozwalającej na utworzenie NaCl, ponadto % udział atomowy P i Na w strukturze hydrożelu jest na tym samym poziomie, a zatem można przypuszczać, że pewna nadmiarowa (po utworzeniu NaCl) ilość Na^+ dyfunduje na zewnątrz, natomiast pewna część (50%) Na^+ neutralizuje jedną grupę O^- z glicerofosforanu, a poprzez drugą grupę O^- glicerofosforan łączy się siłami elektrostatycznymi z grupami NH_3^+ z cząsteczki chitozanu. Siły oddziaływania elektrostatycznego są jednak słabe, po wystarczająco długim kondycjonowaniu ubywa ze struktury zarówno P jak i Na i pozostaje skład pierwiastkowy analogiczny jak dla czystego chitozanu. A zatem wydaje się, że mogą być aktualne obydwa konkurencyjne mechanizmy; za teorią Lavert przemawia fakt wymywania fosforu ze struktury, z kolei za teorią Chiente fakt, że to wymywanie zachodzi dopiero po pewnym czasie, co sugeruje istnienie oddziaływań elektrostatycznych. Sugestie te są obecnie weryfikowane badaniami XPS.

Podobnie analiza składu pierwiastkowego dla termozelu wytworzonego w oparciu o kwas glutaminowy, po eksperymencie kondycjonowania żelu w wodzie, potwierdza obydwie teorie. Prace te prezentowane były na międzynarodowej konferencji EUCHIS [III konferencje zagraniczne 31]. Przedstawione badania stanowią istotny, ale wstępny etap pracy nad zaproponowaniem mechanizmu formowania.

Opracowano układy zawierające albuminę. Opisano kinetykę uwalniania zakładając, że proces zachodzi tylko na drodze dyfuzji [III.41], modelem potęgowym Peppas'a [III.38] oraz opracowano model dyfuzyjny uwzględniający oddziaływania unieruchomionego środka

farmakologicznego z matrycą polimerową [III.12]. Modele dyfuzyjne dość dobrze opisują kinetykę uwalniania w odpowiednio niskim zakresie stężeń środka unieruchomionego w strukturze. Dla wyższych stężeń występują odchylenia. Wyznaczone współczynniki dyfuzji, są funkcją stężenia środka unieruchomionego w strukturze a także czasu.

Zależność potęgowa (model Peppasa) daje również dobre przybliżenie, ale przy odrzuceniu wartości skrajnych - tzw. stała strukturalna zależy również od stężenia środka unieruchomionego w strukturze.

Opracowany model zakłada, że proces uwalniania środka farmakologicznego zawartego w strukturze hydrożelu kontrolowany jest przez proces dyfuzji i desorpcji składnika znajdującego się na powierzchni ciała stałego, procesy te przebiegają szeregowo-równolegle. Na proces przemieszczania się leku nakłada się równocześnie proces desorpcji leku z powierzchni fazy stałej. W stanie równowagi część leku znajdzie się w płynie wewnątrz ziarna, a pozostała część znajdzie się na powierzchni stałej ziarna. Podział leku między obie fazy zależy od szeregu czynników charakteryzujących hydrożel, a jednym z najistotniejszych jest pojemność sorpcyjna ciała stałego. Taki typ modelu, dotychczas nie był publikowany w literaturze przedmiotu. Złożony proces uwalniania daje się opisać dwoma stałymi parametrami fizyko-chemicznymi (współczynnikiem dyfuzji oraz stałą kinetyczną). Założenia do modelu i dyskusję parametrów wpływających na profil uwalniania opublikowano [III.12]. O poziomie naukowym prezentowanych badań świadczy propozycja umieszczenia artykułu [III.12] w American Scientific & Academic Publishing.

Główne osiągnięcia

- **Określenie mechanizmu formowania termowrażliwych żeli chitozanowych**
- **Opis zmiany struktury podczas kondycjonowania w wodzie.**
- **Opracowanie modelu desorpcji i weryfikacja modelu dla procesu uwalniania albuminy.**

Podsumowanie:

Prezentowane badania przedstawione do oceny jako habilitacja obejmowały opisy procesów adsorpcji oraz desorpcji dla różnych form chitozanowych.

Badano znane z literatury formy chitozanowe (makrogranulki, termowrażliwe żele wytwarzane w oparciu o chlorek chitozanu oraz mikrogranulki suszone rozpryskowo) oraz opracowano nowe formy (hydrożelowe membrany wytwarzane metodą inwersji faz, układy hybrydowe, mikrogranulki wytwarzane w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych, termowrażliwe żele zawierające substancje czynne).

W procesie adsorpcji badano struktury zawierające wodę (makrogranulki wytwarzane metodą inwersji faz) oraz struktury wysuszone (mikrogranulki otrzymywane w procesie suszenia w warunkach nadkrytycznych) .

W procesie desorpcji badano struktury zawierające wodę - membrany chitozanowe wytwarzane metodą inwersji faz oraz termowrażliwe żele chitozanowe.

Badania adsorpcji prowadzone były w trzech kierunkach: badania strukturalne adsorbentu, badania procesowe - wyznaczenie kinetyki i równowagi, a w końcowym etapie podano propozycję mechanizmu adsorpcji na podstawie zaproponowanego i zweryfikowanego modelu kinetyki adsorpcji i badań strukturalnych. W analogicznych etapach badano proces desorpcji - badania strukturalne, kinetyka desorpcji, mechanizm uwalniania w aspekcie procesowym oraz zmian strukturalnych.

Główne osiągnięcia z badań adsorpcyjnych:

- Opis kinetyki sorpcji – opracowanie modelu kinetycznego pozwalającego na możliwość interpretacji mechanizmu sorpcji w aspekcie procesowym – model zakłada zachodzenie dwóch procesów jednocześnie: dyfuzji oraz reakcji chemicznej I rzędu; został zweryfikowany dla procesu sorpcji Cu(II) i Ag(I) – wyniki opublikowano [III.3].
- Opis równowagi na powierzchniach heterofazowych. W dostępnej literaturze zazwyczaj opis równowagi ogranicza się do równania Langmuira (kilka prac rozszerzonych jest o opis równaniem Freundlicha czy langmuira-Freundlicha). W monografii przedstawiono opis równowagi modelami Langmuira, Langmuira-Freundlicha, Redlicha-Petersona, Totha, Dubinina-Raduszkiewicza dla szeregu badanych w procesie adsorpcji jonów Cu^{2+} , Ag^+ , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{6+} [monografia, III.4].
- Opis mechanizmu sorpcji jonów Cu^{2+} i Ag^+ dokonano w oparciu o badania strukturalne IR, WAXS, XPS, NMR dla form zawierających wodę oraz wysuszonych, co opublikowano [III.4, III.24, III.25]. Interesujące jest zwrócenie uwagi na mechanizm chemii sorpcji w zależności od rodzaju struktury (obecności wody lub jej braku) różnica w mechanizmie sorpcji w sorbencie suchym i zawierającym wodę dotyczy udziału grup hydroksylowych występujących przy węglu C3. W sorbencie nie zawierającym wody w strukturze, związek koordynacyjny tworzy się z grupą aminową $-\text{NH}_2$ i hydroksylową występującą w cząsteczce chitozanu oraz cząsteczkami wody i/lub grupami OH^- z roztworu, natomiast w hydrożelu udział grup hydroksylowych występujących w cząsteczce chitozanu jest istotnie niższy [III.4]. Dla sorpcji jonów Cu^{2+} przeprowadzono również dyskusję z prezentowanymi w literaturze teoriami oraz wykazano, że propozycje odnośnie mechanizmu powinny być weryfikowane badaniami procesowymi i strukturalnymi [III.4].

Główne osiągnięcia z badań desorpcji:

- Wytworzenie chitozanowych hydrożelowych układów hybrydowych: membrany chitozanowo-gentamycynowe [III.29], termowrażliwe żele na bazie kwasów pełniących jednocześnie ważne funkcje życiowe – kwas glutaminowy (neuroprzekaznik), kwas mlekowy (stymulator odnowy komórkowej) oraz zawierających substancje lecznicze (albumina) stanowiące jednocześnie czynnik wspomagający np. hodowlę komórkową [III.40].
- Opis kinetyki desorpcji – opracowanie modelu kinetycznego pozwalającego na możliwość interpretacji mechanizmu desorpcji w aspekcie procesowym – model zakłada, że proces uwalniania środka farmakologicznego zawartego w strukturze hydrożelu kontrolowany jest przez proces dyfuzji i desorpcji składnika znajdującego się na powierzchni ciała stałego, procesy te przebiegają szeregowo-równolegle. Na proces przemieszczania się leku nakłada się równocześnie proces desorpcji leku z powierzchni fazy stałej [III.12].

Złotegoście