

AUTOREFERAT

DR JOANNA KURCZEWSKA

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Wydział Chemii

Zakład Chemii Supramolekularnej

Poznań, 2017

Spis treści:

1. Dane informacyjne habilitantki
2. Wskazanie osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego
 - 2.1 Wykaz publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego
 - 2.2 Omówienie celu naukowego i wyników osiągnięcia naukowego
 - 2.2.1 *Wstęp*
 - 2.2.2 *Materiały zdolne do kompleksowania kationów sodu*
 - 2.2.3 *Materiały zdolne do kompleksowania kationów metali ciężkich*
 - 2.2.4 *Materiały do zastosowań medycznych*
 - 2.2.5 *Podsumowanie*
3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych
 - 3.1 Zestawienie dorobku naukowego
 - 3.2 Krótka charakterystyka tematyki pozostałych badań naukowych

1. Dane informacyjne habilitantki

Imię i nazwisko: **JOANNA KURCZEWSKA**

Posiadane dyplomy/stopnie naukowe

- 1998** technik farmaceutyczny
Medyczne Studium Zawodowe Nr 2 w Szczecinie
- 2003** magister chemii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii
Praca magisterska pt. „Polipodandy krzemowe jako katalizatory przeniesienia fazowego w układzie ciało stałe – ciecz”
Promotor: Prof. dr hab. Grzegorz Schroeder
- 2007** doktor nauk chemicznych
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii
Rozprawa doktorska pt. „Dwufunkcyjne receptory jonowe - synteza, właściwości, zastosowanie”
Promotor: Prof. dr hab. Grzegorz Schroeder

Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

- 2007-obecnie** adiunkt
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii
Zakład Chemii Supramolekularnej
Ul. Umultowska 89 B
61-614 Poznań

2. Wskazanie osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Osiągnięciem naukowym wynikającym z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. 2016r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311) jest jednotematyczny cykl publikacji naukowych pt.:

„Otrzymywanie i badanie właściwości hybrydowych nieorganiczno-organicznych układów o sprecyzowanym zastosowaniu”.

2.1 Wykaz publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego

Publikacje [H1-H12] wchodzące w skład jednotematycznego cyklu prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego pochodzą z czasopism znajdujących się w Journal Citation Reports. Habilitantka jest autorem do korespondencji wszystkich wymienionych publikacji. Kopie publikacji wraz z oświadczeniami współautorów o indywidualnym wkładzie w powstanie poszczególnych prac stanowią odpowiednio załączniki nr 4 i 5. Podany Impact Factor (IF) odnosi się do roku wydania publikacji. W przypadku publikacji z 2017 roku podano IF z roku 2015.

NR	Publikacja	IF	Udział (%) habilitantki
	J. Kurczewska* , G. Schroeder “Chemically modified silica surface as effective sodium cation scavenger” <i>Sensors and Actuators B: Chemical</i> , 134, 672-679 (2008)		
H1	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, syntezie badanych materiałów, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu kompletu pomiarów, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.	3.122	90
	J. Kurczewska* , B. Gierczyk, M. Ceglowski, G. Schroeder „Inorganic magnetic support for sodium cation scavenging” <i>Thin Solid Films</i> , 517, 6076-6080 (2009)		
H2	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy,	1.727	70

	<p>syntezie badanych materiałów (poza etapem pokrycia magnetycznych powierzchni krzemionką), przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu kompletu pomiarów, analizie większości wyników i przygotowaniu manuskryptu.</p>		
	<p>U. Narkiewicz, I. Pelech, M. Podsiadły, M. Cegłowski, G. Schroeder, J. Kurczewska</p> <p>„Preparation and characterization of magnetic carbon nanomaterials bearing APTS–silica on their surface”</p>		
H3	<p><i>Journal of Materials Science</i>, 45, 1100-1106 (2010)</p>	1.855	40
	<p>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu analizy fizykochemicznej funkcjonalnych materiałów, opracowaniu uzyskanych wyników i przygotowaniu tekstu manuskryptu.</p>		
	<p>J. Kurczewska*, G. Schroeder, U. Narkiewicz</p> <p>“Copper removal by carbon nanomaterials bearing cyclam-functionalized silica”</p> <p><i>Central European Journal of Chemistry</i>, 8, 341-346 (2010)</p>		
H4	<p>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, funkcjonalizacji powierzchni magnetycznych materiałów za pomocą czynnika organicznego odpowiedzialnego za właściwości kompleksujące badanych układów, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu kompletu pomiarów, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.</p>	0.991	80
	<p>J. Kurczewska*, G. Schroeder, U. Narkiewicz</p> <p>„Adsorption of metal ions on magnetic carbon nanomaterials bearing chitosan-functionalized silica”</p> <p><i>International Journal of Materials Research</i>, 101, 1543-1547 (2010)</p>		
H5	<p>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, funkcjonalizacji powierzchni magnetycznych materiałów za pomocą czynnika organicznego odpowiedzialnego za właściwości kompleksujące badanych układów, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu kompletu pomiarów, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.</p>	0.860	80
	<p>J. Kurczewska*, G. Schroeder</p> <p>“Synthesis of silica chemically bonded with poly(ethylene oxide) 4-arm, amine terminated for copper cation removal”</p>	0.890	90

	<i>Water Environment Research</i> , 82, 2387-2392 (2010)		
	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, syntezie badanych materiałów, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu kompletu pomiarów, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.		
	J. Kurczewska *, G. Schroeder		
	“The bifunctionality of silica gel modified with Congo red”		
	<i>Central European Journal of Chemistry</i> , 9, 41-46 (2011)		
H7	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, syntezie badanych materiałów, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu kompletu pomiarów, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.	1.073	90
	J. Kurczewska *, P. Grzesiak, J. Łukaszyk, E. Gabała, G. Schroeder		
	„High decrease in soil metal bioavailability by metal immobilization with halloysite clay”		
H8	<i>Environmental Chemistry Letters</i> , 13, 319-325 (2015)	2.918	70
	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, funkcjonalizacji haloizytu za pomocą silanów, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.		
	J. Kurczewska *, D. Lewandowski, A. Olejnik, G. Schroeder, I. Nowak		
	“Double barrier as an effective method for slower delivery rate of ibuprofen”		
	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 472, 248–250 (2014)		
H9	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przygotowaniu matryc do uwalniania substancji czynnej, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu części rysunków, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.	3.650	50
	J. Kurczewska *, P. Sawicka, M. Ratajczak, M. Gajęcka, G. Schroeder		
	„Vancomycin-modified silica: Synthesis, controlled release and biological activity of the drug”		
H10	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 486, 226-231 (2015)	3.994	70
	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przygotowaniu matryc do uwalniania substancji czynnej, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu większości		

	pomiarów (poza badaniami dotyczącymi wyznaczenia minimalnego stężenia hamującego, MIC), analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.		
	J. Kurczewska* , P. Sawicka, M. Ratajczak, M. Gajęcka, G. Schroeder		
	“Will the use of double barrier result in sustained release of vancomycin? Optimization of parameters for preparation of a new antibacterial alginate-based modern dressing”		
H11	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 496, 526-533 (2015)	3.994	70
	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przygotowaniu matryc do uwalniania substancji czynnej, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu większości pomiarów (poza badaniami mikrobiologicznymi), analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.		
	J. Kurczewska* , P. Pecyna, M. Ratajczak, M. Gajęcka, G. Schroeder		
	“Halloysite nanotubes as carriers of vancomycin in alginate-based wound dressing”		
	<i>Saudi Pharmaceutical Journal</i> ,		
H12	DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsps.2017.02.007	2.233	70
	Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przygotowaniu matryc do uwalniania substancji czynnej, przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej badanych materiałów, wykonaniu większości pomiarów (poza badaniami mikrobiologicznymi), analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu.		

*autor do korespondencji

Sumaryczny IF prac [H1-H12]: 27.307

Średni IF na pracę: 2.276

Średni udział % habilitantki: 72.5%

2.2 Omówienie celu naukowego i wyników osiągnięcia naukowego

2.2.1 Wstęp

Podjęta przeze mnie tematyka badawcza dotyczy hybrydowych nieorganiczno-organicznych materiałów^{1,2}. Tego typu układy otrzymuje się poprzez połączenie na poziomie molekularnym składowych nieorganicznych i organicznych. Z reguły na materiale nieorganicznym osadzone są fragmenty organiczne odpowiedzialne za określone właściwości złożonego materiału. W zależności od typu wiązania pomiędzy składowymi układami hybrydowego, wyróżnia się dwie klasy związków, tj. układy hybrydowe ze słabymi wiązaniami niekowalencyjnymi (wiązaniami wodorowymi, wiązaniami jonowymi czy oddziaływaniami Van der Waalsa) lub układy hybrydowe ze składowymi połączonymi za pomocą trwałych wiązań kowalencyjnych.

Część nieorganiczną mogą tworzyć między innymi struktury krzemionkowe, glinokrzemiany, metale szlachetne, półprzewodniki czy materiały magnetyczne. Część organiczną wprowadza się do układu hybrydowego w dwojaki sposób, tj. poprzez wykorzystanie uprzednio przygotowanych fragmentów organicznych, które można połączyć z elementem nieorganicznym i otrzymać końcowy produkt, lub wykorzystując metodę *in situ* polegającą na bezpośrednim otrzymywaniu sieci organicznej na powierzchni nieorganicznej z wykorzystaniem szeregu różnych reakcji (np. poliaddycji, polikondensacji).

Wśród powszechnie stosowanych metod przyłączania fragmentu organicznego wyróżnia się trzy zasadnicze drogi postępowania. W przypadku krzemu lub cyny stosuje się bezpośrednie wiązanie podstawnika organicznego – R, gdyż na ogół połączenia Si-R i Sn-R są stabilne hydrolytycznie w warunkach syntezy zol-żel o ile wiązanie chemiczne zachodzi z udziałem atomu węgla o hybrydyzacji sp^3 . Wyjątek stanowią układy, w których w miejscu atomów wodoru w grupie R występują atomy silnie elektroujemne. W takiej sytuacji wiązanie odbywa się poprzez fragment stabilizujący układ, bardzo często taką funkcję spełnia grupa etylenowa. W przypadku metali przejściowych i lantanowców nie można zastosować bezpośredniego wiązania M-R, gdyż jest ono niestabilne hydrolytycznie. Dlatego też alkoholany metali przejściowych wiąże się ze stabilnymi organosilanami, do których z kolei

¹ C. Sanchez, P. Belleville, M. Popall, L. Nicole, Chem. Soc. Rev. 40, 696-753 (2011)

² Functional hybrid materials, eds. P. Gomez-Romero, C. Sanchez, WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA (2004)

dołącza się właściwy fragment organiczny. Trzecie rozwiązanie polega na zastosowaniu ligandów kompleksujących metale, takich jak fosfoniany czy hydroksykwasy.

Wyróżnia się cztery podstawowe ścieżki syntezy nieorganiczno-organiczných układów hybrydowych³. Pierwsza z nich obejmuje tradycyjne łagodne procesy chemiczne, tj. metodę zol-żel, metodę z wykorzystaniem prekursorów i syntezę w warunkach hydrotermalnych. Efektem prostej i stosunkowo taniej metody zol-żel są amorficzne materiały nanokompozytowe. Powstają one w wyniku hydrolizy modyfikowanych organicznie alkoholanów lub halogenków metali. Niestety, materiały otrzymywane tą techniką charakteryzują się często zróżnicowanym rozmiarem cząstek i składem chemicznym. W celu lepszej kontroli stopnia homogeniczności układu stosuje się prekursory mostkowe, takie jak silseskwioksany. Na skutek poprawy oddziaływań supramolekularnych, otrzymuje się materiały o lepszym stopniu organizacji. Z kolei wykorzystanie syntezy hydrotermalnej w rozpuszczalnikach polarnych z udziałem organicznych wzorników, pozwala na uzyskanie mikroporowatych materiałów hybrydowych.

Kolejna ścieżka syntezy opiera się na ściśle zdefiniowanych nanoskładowych konstrukcyjnych. W tej roli mogą występować klastery, funkcjonalizowane nanocząstki (np. tlenków metali, metali), układy typu rdzeń-powłoka oraz związki warstwowe (np. warstwowe podwójne wodorotlenki, gliny). Zastosowanie tego typu układów gwarantuje szereg korzyści w porównaniu do syntezy pierwszego typu. Nanoskładowe budulcowe tak zaprojektowanego układu hybrydowego odznaczają się mniejszą skłonnością do ulegania reakcji hydrolizy. Ponadto charakteryzują się lepiej zdefiniowaną strukturą i monodispersyjnością, co ułatwia definiowanie właściwości złożonego materiału.

Trzecia z stosowanych metod otrzymywania materiałów hybrydowych bazuje na samoorganizacji i wykorzystuje surfaktanty w roli wzorników organicznych, co pozwala na otrzymywanie nanokompozytów o dużej różnorodności. Pewną modyfikacją tej techniki, służącej do syntezy mezoporowatych hybryd krzemionkowych, jest wprowadzenie dodatkowego elementu w postaci silseskwioksanów pełniących rolę prekursorów. Ponadto stosuje się również połączenie metody samoorganizacji i nanoskładowych budulcowych.

Ostania z proponowanych ścieżek to synteza zintegrowana stanowiąca połączenie wyżej wymienionych metod. Pozwala ona na projektowanie i otrzymywanie materiałów hybrydowych zorganizowanych strukturalnie. Punktem odniesienia dla tak syntezowanych

³ C. Sanchez, B. Julián, P. Belleville, M. Popall, J. Mater. Chem. 15, 3559-3592 (2005)

materiałów są naturalnie występujące układy hybrydowe, które stanowią inspirację do projektowania coraz to bardziej wyszukanych materiałów.

Zarówno potencjalne, jak i komercyjne zastosowania materiałów hybrydowych rozciągają się na różne gałęzie przemysłu, począwszy od wykorzystania w optyce, elektronice czy mechanice. Stosuje się je do tworzenia m. in. membran, funkcjonalnych i ochronnych powłok, katalizatorów lub sensorów. Ponadto mogą też znaleźć zastosowanie jako materiały do celów biologicznych, medycznych lub biotechnologicznych.

Moje zainteresowanie tą tematyką wynika przede wszystkim z dwóch aspektów. Po pierwsze bogactwo składowych uczestniczących w tworzeniu układów hybrydowych pozwala na zaprojektowanie niezliczonej ilości nowych materiałów w zależności od pożądanego zastosowania docelowego. Proces tworzenia optymalnego układu spełniającego szereg postawionych mu wymagań stanowi wyzwanie już na etapie projektowania. Korzystając z różnych ścieżek syntezy, sposobów połączenia składowych złożonego materiału, doboru ligandów organicznych, można sterować właściwościami końcowego produktu mając przede wszystkim na uwadze jego skuteczność w założonym przeznaczeniu. Drugim czynnikiem motywującym do podjęcia badań dotyczących tej tematyki jest fakt, że pomimo bardzo dużej ilości produktów - materiałów hybrydowych –dostępnych komercyjnie, nadal istnieje duże zapotrzebowanie na ich nowe typy. Ponadto wprowadzenie do regularnej produkcji wielu materiałów hybrydowych pozwala przypuszczać, że nowo otrzymane układy mają szansę na szybkie praktyczne zastosowanie.

Za cel swoich badań prezentowanych w monotematycznym cyklu publikacji [**H1-H12**], postawiłam sobie otrzymanie i określenie właściwości trzech grup nowych układów hybrydowych. Badane układy podzieliłam w zależności od przeznaczenia tychże materiałów, tj. na materiały zdolne do kompleksowania kationów sodu, materiały zdolne do kompleksowania kationów metali ciężkich i materiały do zastosowań medycznych. Wśród badanych grup znalazły się układy o właściwościach magnetycznych i niemagnetycznych, w zależności od materiału nieorganicznego stanowiącego podstawę dla układu hybrydowego. W tym celu wykorzystałam szereg stałych materiałów, tj. tlenek żelaza(III), magnetyczne nanomateriały węglowe, krzemionkę amorficzną oraz haloizyt. Dobór związków organicznych uzależniłam od przeznaczenia końcowego materiału. W moich badaniach posługiwałam się szeregiem metod fizykochemicznych, które umożliwiły mi dokładne scharakteryzowanie nowo powstałych układów, jak również przebadanie ich właściwości aplikacyjnych.

2.2.2 Materiały zdolne do kompleksowania kationów sodu

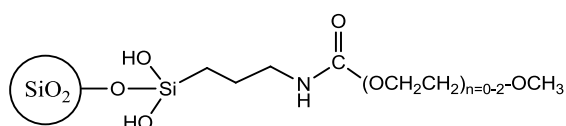
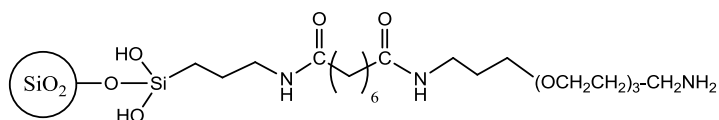
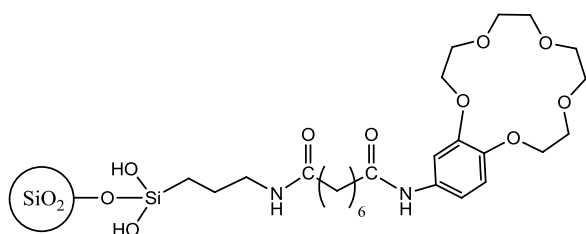
W ramach układów do kompleksowania kationów sodu wykorzystałam dwa dostępne na rynku podłoża stałe: syntetyczną krzemionkę amorficzną i tlenek żelaza(III) w celu uzyskania odpowiednio materiału niemagnetycznego i magnetycznego. Układy bazujące na krzemionce stanowią jedną z najliczniejszych grup materiałów hybrydowych. Stałą matrycę nieorganiczną dla materiałów opisanych w pracy [H1] stanowił komercyjny żel krzemionkowy. Taka postać amorficznej krzemionki otrzymywana jest na drodze polimeryzacji kwasu ortokrzemowego H_4SiO_4 z utworzeniem struktury o wzorze ogólnym $xSiO_2 \times yH_2O$, zbudowanej ze wzajemnie połączonych tetraedrów SiO_4 . Na powierzchni krzemionki znajdują się dwa rodzaje grup, tj. siloksanowe ($\equiv Si-O-Si \equiv$) i silanolowe ($\equiv Si-OH$). Te ostatnie mogą występować w postaci wolnych, izolowanych grup, gdzie każda grupa hydroksylowa przynależy do innego atomu krzemu, tworzyć układy zbudowane na bazie dwóch niezależnych grup związanych z różnymi atomami krzemu, gdzie grupy hydroksylowe połączone są za pomocą wiązania wodorowego lub składać się z więcej niż jednej grupy hydroksylowej, powiązanej z danym atomem krzemu (silanodiol, silanotriol). Modyfikacja powierzchni krzemionki może odbywać się na wiele sposobów, zarówno z wykorzystaniem wiązania siloksanowego (poprzez hydrosililację atomu krzemu) jak też na drodze chemicznego wiązania do powierzchni SiO_2 organosilanów zawierających reaktywne grupy funkcyjne. O popularności krzemionki w roli nośnika organicznych grup funkcyjnych i jej dominacji w porównaniu do innych podłoży zarówno organicznych (polimerowych) jak i nieorganicznych zadecydowało kilka czynników. Charakteryzuje się ona wysoką odpornością termiczną i stabilnością w rozpuszczalnikach organicznych. W odróżnieniu od polimerowych podłoży organicznych nie ulega pęcznieniu, a proces przyłączania do jej powierzchni zachodzi znacznie łatwiej. Co również istotne, żel krzemionkowy był pierwszym wprowadzonym do handlu materiałem o wysokiej powierzchni właściwej i stałym składzie^{4,5}.

W pracy [H1] powierzchnia żelu krzemionkowego w pierwszej kolejności została zmodyfikowana za pomocą organosilanu - 3-aminopropylotrimetoksyilanu, zawierającego reaktywną aminową grupę funkcyjną. Następnie tak przygotowany prekursor uczestniczył w reakcjach prowadzących do powstania materiałów **1-5**. Dobór takiego typu układów jako potencjalnych czynników zdolnych do wiązania kationów sodu, wynikał z właściwości związków zawierających fragmentu polioksaalkilowe do kompleksowania kationów

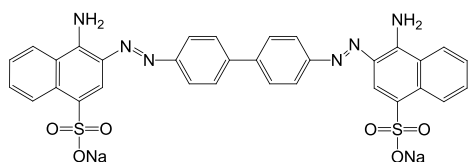
⁴ P.K. Jal, S. Patel, B.K. Mishra, Talanta 62, 1005-1028 (2004)

⁵ S. Dash, S. Mishra, S. Patel, B.K. Mishra, Adv. Colloid Interface Sci. 140, 77-94 (2008)

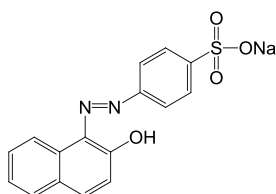
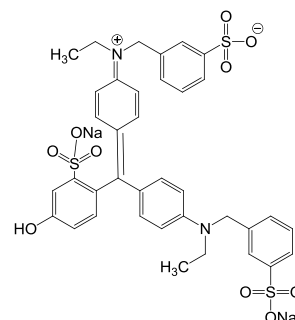
jednowartościowych. Materiały **1-3**, różnią się między sobą jedynie ilością grup etoksylogowych, natomiast materiały **4-5** stanowią bardziej rozbudowane układy, w których fragmenty odpowiedzialne za właściwości kompleksujące kationy sodu są znacznie bardziej oddalone od matrycy nieorganicznej. W tej roli występują tu odpowiednio niecykliczny łańcuch polietoksylogowy i cykliczny eter koronowy.

**1 [H1];** n=0**2 [H1];** n=1**3 [H1];** n=3**4 [H1]****5 [H1]**

Przy projektowaniu tej grupy związków hybrydowych, kierowałam się potrzebą poszukiwania skutecznych układów do usuwania ze środowiska zanieczyszczeń w postaci barwników. Różne gałęzie przemysły generują tego typu zanieczyszczenia, które wymagają skutecznej metody eliminacji. Dlatego też, zdolności kompleksujące otrzymanych przeze mnie układów zbadalam pod kątem ich wykorzystania do usuwania trzech modelowych barwników występujących w postaci soli sodowych, tj. czerwieni Kongo (Congo red), oranżu β -naftolowego (Orange II) i zieleni trwałej FCF (Fast Green). W tym celu wykorzystałam technikę spektroskopii w nadfiolecie i świetle widzialnym (UV-Vis) do badania spadku zawartości wspomnianych barwników w roztworze wodnym pod wpływem materiałów **1-5**.



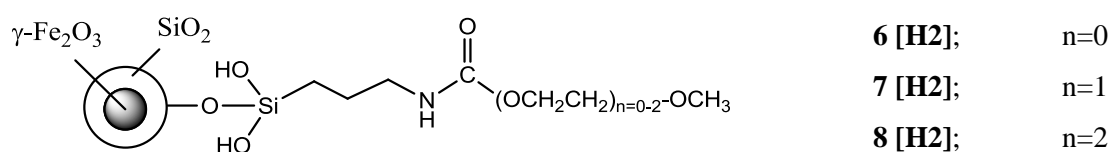
czerwień Kongo

oranż β -naftolowy

zielen trwała FCF

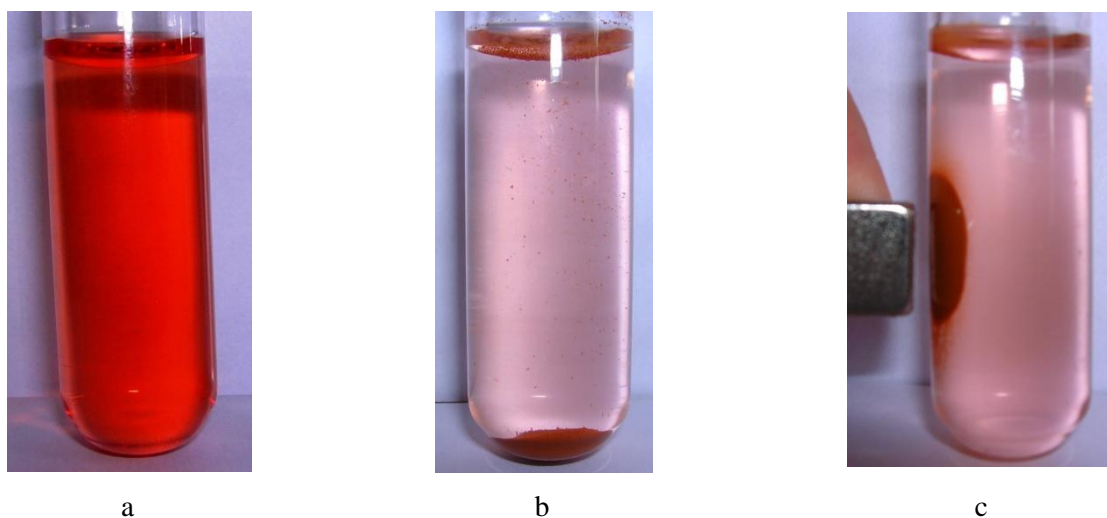
Wszystkie badane układy wykazywały zdolność do wiązania barwników z roztworu, przy czym skuteczność poszczególnych sorbentów różniła się między sobą. Najslabszymi właściwościami kompleksującymi charakteryzował się związek **1**, który nie zawierał fragmentu etoksylogowego, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$. Wraz ze wzrostem liczby grup odpowiedzialnych za wiązanie kationów sodu w układach **1-3**, obserwowałam zanik pasma absorpcji pochodzącego od barwnika przy użyciu coraz to mniejszych ilości stosowanego sorbentu. Niestety takiej tendencji nie wykazywały związki **4-5**, w przypadku których wyniki były nieco słabsze niż dla związku **3**. Założyłam, że układ **4** powinien posiadać właściwości zbliżone do związku **3**, natomiast układ **5** z eterem koronowym, charakteryzować się najlepszymi zdolnościami do wiązania kationów sodu. Jednakże zastosowanie zbyt wielu etapów syntezy doprowadziło do znacznie mniejszego obsadzenia powierzchni krzemionki ligandami kompleksującymi niż w przypadku układów hybrydowych **1-3**. Dlatego też w kolejnej pracy [**H2**] skoncentrowałam się wyłącznie na układach, w których fragmenty organiczne, odpowiedzialne za zdolność do kompleksowania kationów sodu, stanowiły pochodne kwasu octowego.

O ile materiały bazujące na krzemionce cechuje szereg zalet, to podstawowym problemem w przypadku zastosowań środowiskowych, jest usuwanie zastosowanego sorbentu z oczyszczanego układu. Dlatego w kolejnym etapie swojej pracy zastosowałam nieorganiczną matrycę magnetyczną w postaci tlenku żelaza(III) w celu sterowania układem przy użyciu zewnętrznego pola magnetycznego. W pierwszym etapie $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ został pokryty warstwą krzemionki, natomiast kolejne etapy syntezy były analogiczne do omówionych wcześniej dla układów niemagnetycznych **1-3** i doprowadziły do uzyskania związków **6-8**.



Podobnie jak w przypadku materiałów bazujących na krzemionce, produkty pośrednie, bez ligandów odpowiedzialnych za kompleksowanie kationów sodu, wykazywały brak lub znikomą zdolność do usuwania badanych barwników z roztworu. Z kolei po zastosowaniu układów **6-8** obserwowałam ubytek zawartości badanych barwników w roztworach zgodnie z przyjętym założeniem, tj. wiązanie barwników zachodziło najwydajniej dla związku **8** z największą liczbą grup etoksylogowych i uzależnione było od ilości zastosowanego sorbentu. Ogólną zasadę działania badanych układów **6-8** można opisać w oparciu o poniższy schemat, demonstrujący proces wiązania i usuwania z roztworu czerwieni Kongo przy zastosowaniu

układu 6. W pierwszej kolejności do roztworu barwnika (a) wprowadza się określoną, uzależnioną od stężenia zanieczyszczenia i stopnia obsadzenia powierzchni materiału, - naważkę sorbentu zdolnego do kompleksowania zanieczyszczenia (b). Następnie, po przyłożeniu zewnętrznego pola magnetycznego, związany barwnik usuwany jest z roztworu wraz z magnetycznym sorbentem (c).



Wiązanie i usuwanie z roztworu czerwieni Kongo przy zastosowaniu układu 6 [H2]

Zaprojektowane związki hybrydowe **6-8** mogą znaleźć potencjalne zastosowanie zarówno w mikro- jak i makroskali. Dlatego też w pracy [H2] zaprezentowałam modelowy system przepływowy, który mógłby być wykorzystywany na skalę przemysłową. Składa się on z dwóch obiegów – dużego i małego. Duży obieg odpowiada za wprowadzanie lub wyprowadzanie z układu odpowiednio zanieczyszczonego lub oczyszczonego roztworu. Natomiast w małym obiegu, z pomocą przyłożonego pola magnetycznego, odbywa się kolejno wprowadzanie czystego sorbentu, usuwanie z układu sorbentu ze związanym zanieczyszczeniem i powrót zregenerowanego sorbentu do układu oczyszczającego w celu ponownego wykorzystania.

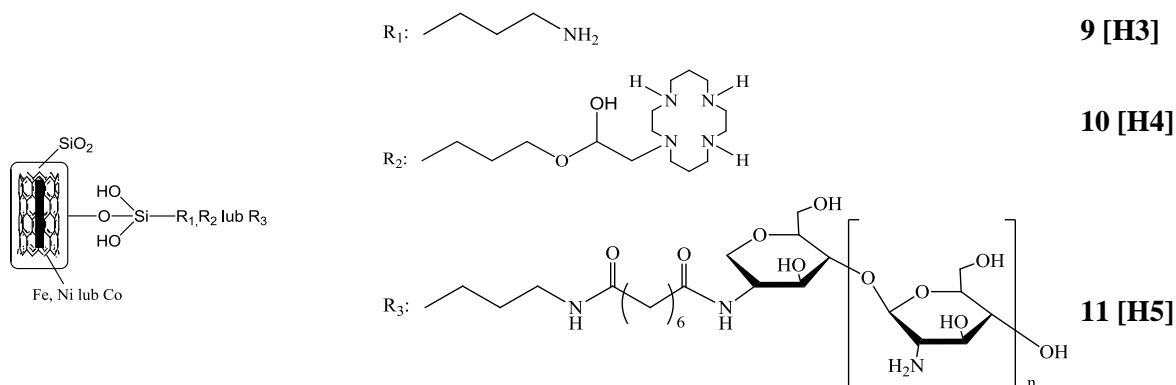
2.2.3 Materiały zdolne do kompleksowania kationów metali ciężkich

Drugą grupę otrzymanych układów hybrydowych, opisanych w pracach [H3-H8], stanowią związki o potencjalnym zastosowaniu do usuwania metali ciężkich, zarówno z roztworów wodnych [H3-H7], jak i z gleby [H8].

Prace [H3-H5] stanowią cykl dotyczący badań nad zastosowaniem środowiskowym magnetycznych nanomateriałów węglowych, pokrytych ligandami organicznymi (układy

hybrydowe **9-11**). Synteza magnetycznych nanomateriałów węglowych została opisana w pracy [**H3**] i przeprowadzona przez zespół kierowany przez Panią Profesor Urszulę Narkiewicz z Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. Dlatego też otrzymanie i charakterystyka tych związków, stanowiących podstawę dla układów hybrydowych **9-11**, nie wchodzi w skład zagadnień omawianych w autoreferacie. Wspomniane matryce magnetyczne powstały dwuetapowo. W pierwszej kolejności syntezowano nanokrystaliczne żelazo (Fe), nikiel (Ni) i kobalt (Co). Następnie tak przygotowane metaliczne katalizatory zastosowano w reakcji rozkładu etylenu w celu uzyskania nanomateriałów węglowych, w których powłoka węglowa otacza metal.

Tak przygotowane materiały magnetyczne, różniące się rodzajem metalu obecnego wewnątrz nanomateriału, zostały pokryte warstwą krzemionki, tworzącej powłokę amorficzną na powierzchni materiału węglowego. Obecność SiO₂ na powierzchni została potwierdzona metodą dyfraktometrii rentgenowskiej (XRD), ze względu na obecność szerokiego podniesienia tła w zakresie kątowym 2θ~22°, charakterystycznego dla fazy amorficznej. Następnie powierzchnię krzemionki zmodyfikowałam za pomocą ligandów organicznych w celu uzyskania zaplanowanych układów hybrydowych. Obecność zarówno warstwy krzemionkowej, jak i ligandów organicznych, została potwierdzona metodą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR). W przypadku układu **9** zastosowałam najprostszy jednoetapowy wariant modyfikacji z udziałem 3-aminopropylotrimetoksylanu. Praca [**H3**] koncentruje się przede wszystkim na zagadnieniu syntezy i charakterystyce otrzymanych produktów z wykorzystaniem szeregu technik: XRD, FTIR, analizy elementarnej (AE) i termogravimetrycznej (TG), a także skaningowej (SEM) i transmisyjnej (TEM) mikroskopii elektronowej. Poruszyłam w niej również aspekt zasadności otrzymywania tego typu związków. Pomyślnie przeprowadzenie prostego eksperymentu, polegającego na wiązaniu kationów miedzi(II) z roztworu wodnego za pomocą otrzymanych stałych nośników zawierających wolne grupy aminowe, a następnie usunięcie sorbentu poprzez przyłożenie zewnętrznego pola magnetycznego, pozwoliło mi przypuszczać, że odpowiednio zaprojektowane układy hybrydowe bazujące na omawianych magnetycznych nanomateriałach węglowych, można z powodzeniem zastosować do selektywnego usuwania zanieczyszczeń wody. Dlatego też w ramach kolejnych badań, opisanych w pracach [**H4**] i [**H5**], otrzymałam odpowiednio układy hybrydowe **10** i **11** i przebadalam ich zdolność do usuwania jonów metali z roztworów wodnych.



W przypadku materiału **10**, ligandem wybranym jako czynnik odpowiedzialny za kompleksowanie jonów metali był 1,4,8,11-terazacyklotetradekan (cyklam). Należący do grupy ligandów makrocyklicznych cyklam tworzy kompleksy z metalami przejściowymi, spośród których te z miedzią(II) i niklem(II) należą do szczególnie trwałych⁶. Z reguły osadzanie cyklam na powierzchni nieorganicznej odbywa się poprzez 3-glicydoxypropyltrimetoksylan, który pełni funkcję spinającą powierzchnię SiO₂ z cykliczną aminą.

Do badania zdolności kompleksujących układów **10** zastosowałam metodę, polegającą na pośrednim określaniu zmiany stężenia badanych jonów w roztworze, tj. ubytku w stosunku do zawartości wyjściowej, z wykorzystaniem techniki spektrometrii mas z jonizacją w plazmie sprzężonej indukcyjnie (ICP-MS). W pierwszej kolejności wykazałam stabilność otrzymanych układów podczas ekspozycji na działanie zarówno rozpuszczalników organicznych, jak i roztworów kwasów o dużym stężeniu. Zdolności adsorpcyjne zastosowanych sorbentów badałam przy uwzględnieniu kilku parametrów, tj. pH roztworu wodnego, czasu kontaktu sorbentu z roztworem, naważki sorbentu, jak również obecności innych jonów w roztworze. W badaniach zostały wykorzystane roztwory soli kationów dwuwartościowych – wapnia, kobaltu, miedzi, manganu, i niklu. W zależności od wartości pH roztworów, zdolności sorpcyjne układów hybrydowych **10**, istotnie się różniły. Przy niskich wartościach pH (1-3), stopień adsorpcji wszystkich kationów był niski, ze względu na protonowanie grup funkcyjnych w ligandzie organicznym. W roztworach o odczynie pH w zakresie 3 do 5, ilość związanych jonów miedzi(II) i niklu(II) rosła, podczas gdy pozostałych badanych kationów pozostawała na bardzo niskim poziomie. Ostatecznie roztwory o pH 5,0 wybrałam jako optymalne do dalszych eksperymentów. Przy tej wartości pH sorpcja kationów miedzi była największa, a wiązanie kationów niklu było zdecydowanie niższe

⁶ L.F. Lindoy, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press (1990); ISBN: 0521409853, 9780521409858

(przynajmniej czterokrotnie), zatem badany układ w takich warunkach stosunkowo selektywnie usuwał jony Cu^{2+} . Ustalenie wpływu pozostałych wspomnianych powyżej parametrów na przebieg sorpcji pozwoliło na uzyskiwanie najwyższej możliwej wydajności badanych układów. Ponadto otrzymane materiały zostały przebadane pod kątem możliwości ich regeneracji i ponownego wykorzystania. To zagadnienie jest niezwykle istotne z punktu widzenia praktycznego wykorzystania danego materiału w przemyśle. W tym celu sorbenty ze związanymi kationami zostały umieszczone w kolumnie i poddane regeneracji za pomocą roztworu kwasu azotowego(V). Pomyślnie kilkakrotne przeprowadzenie procesu usuwania związanych jonów na skutek protonowania liganda organicznego (cyklam), a następnie ponownego wykorzystania tego samego sorbentu w ekstrakcji jonów z zachowaniem ich pojemności sorpcyjnej pozwala przypuszczać, że badany układ hybrydowy **10** ma potencjalne szanse na praktyczne wykorzystanie.

Proces usuwania szkodliwych metali ciężkich z roztworów wodnych prowadzi się często przy udziale biomateriałów, w tym biopolimerów. Jednym z takich materiałów jest chitozan, polisacharyd otrzymywany z chityny, zawierający liczne grupy aminowe i zdolny do sorpcji metali ciężkich⁷. Układ hybrydowy **11** ([H5]) z chitozaniem w roli liganda organicznego, został zaprojektowany do usuwania grupy kationów (kadmu, miedzi, niklu, ołowiu, cynku) z roztworu wodnego. Podobnie jak w przypadku układu **10**, badałam szereg czynników wpływających na wydajność procesu adsorpcji jonów metali. Niemniej jednak w tym wypadku optymalne wyniki uzyskiwałam przy pH 7,0 roztworu wodnego, a najskuteczniej ekstrahowane były jony ołowiu i miedzi. W przypadku pozostałych jonów zdolności sorpcyjne badanych układów nie były tak spektakularne, ale wciąż kształtowały się na satysfakcjonującym poziomie, stąd badany układ może stanowić uniwersalne medium do usuwania szeregu różnych jonów jednocześnie. Nowością w stosunku do pracy [H4], poza zmianą liganda organicznego i tym samym uzyskaniem innych właściwości sorpcyjnych całego materiału hybrydowego, było wykorzystanie zaprojektowanego wcześniej systemu przepływowego ([H2]) do regeneracji i ponownego użycia badanych sorbentów. Po uprzednim wprowadzeniu do systemu roztworu jonów i stałego sorbentu, z łatwością można było sterować i koncentrować materiał hybrydowy ze związanymi jonami za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego. Taki materiał usuwany był z systemu, poddawany regeneracji w środowisku kwaśnym i zawracany do obiegu. Po przeprowadzeniu kolejnych czterech cykli, odzysk jonów metali kształtował się na poziomie około 95%. Pewne różnice w

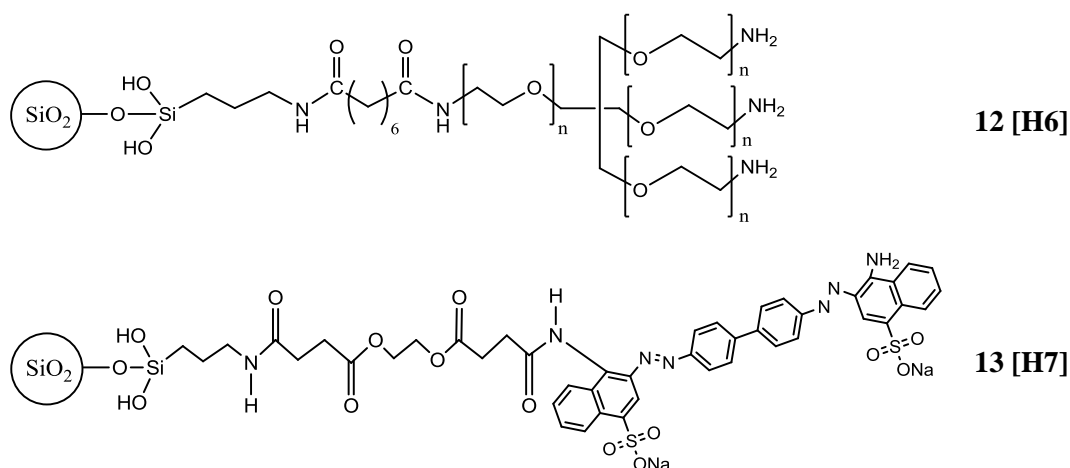
⁷M.F.A. Goosen (wydawca), Applications of Chitan and Chitosan, CRC Press (1996); ISBN: 9781566764490

zdolnościach sorpcyjnych badanych materiałów, posiadających inny metal wewnątrz nanomateriału węglowego (Fe, Ni lub Co), wynikały z nieznacznych różnic w zawartości tego samego liganda organicznego w poszczególnych układach hybrydowych.

Pomimo niewątpliwych zalet sorbentów magnetycznych, w kolejnym kroku swoich poszukiwań postanowiłam ponownie wykorzystać potencjał jaki niesie krzemionka amorficzna, do której dołączyłam rozbudowane ligandy organiczne ([H6-H7]).

W pierwszej kolejności przyłączyłam na drodze kilkietapowej syntezy rozbudowany ligand, zawierający szereg merów tlenku etylenu i cztery wolne grupy aminowe. Ostatecznie uzyskałam układ hybrydowy **12** ([H6]), który został przebadany pod kątem zastosowania do usuwania z roztworów wodnych zanieczyszczeń w postaci jonów metali dwuwartościowych (Cu, Ni, Ca, Co i Mn). Ponownie w badaniach uwzględniłam szereg czynników wpływających na skuteczność zaprojektowanego sorbentu, takich jak pH, naważka, czas kontaktu sorbentu z zanieczyszczeniem i obecność różnych kationów w roztworze. Ostatecznie optymalne parametry sorpcji uzyskałam przy pH 7,0. W takim środowisku obserwowałam wysoką skuteczność i selektywność w usuwania kationów miedzi(II) z roztworu. Obliczone współczynniki selektywności dla kationu Cu^{2+} były bardzo wysokie w porównaniu do kationów Ni^{2+} , Co^{2+} i Mn^{2+} , natomiast dla Ca^{2+} współczynnik był nieco niższy. Za takie właściwości badanego materiału hybrydowego odpowiadają grupy funkcyjne obecne w ligandzie organicznym, tj. fragmenty polioksaalkilowe zdolne do kompleksowania kationów pierwszej i drugiej grupy układu okresowego (w tym kationów wapnia), a także wolne grupy aminowe zapewniające zdolność do wiązania kationów miedzi(II). Podobnie jak w przypadku wcześniej omawianych układów hybrydowych, również związek **12** został poddany procesowi regeneracji i ponownego użycia. Po przeprowadzeniu dziesięciu kolejnych cykli, odzysk jonów miedzi(II) kształtował się na poziomie powyżej 95%. Dodatkowo, w celu scharakteryzowania procesu adsorpcji kationów z roztworu wodnego na zastosowanym sorbencie, został wykorzystany model adsorpcji Langmuira. Zakłada on pokrywanie powierzchni adsorbenta warstwą monomolekularną adsorbentu, którego cząsteczki nie oddziałują ze sobą. Ze zlinearyzowanej formy równania izotermy adsorpcji Langmuira zostały wyznaczone parametry - pojemność adsorpcyjna i stała równowagi adsorpcji. Jako że współczynnik korelacji R wynosił 0,996, zastosowany model izotermy był właściwy do opisu procesu adsorpcji kationów miedzi(II) na powierzchni materiału **12**. W pracy [H6] badany sorbent zastosowałam nie tylko dla próbki bazującej na wodzie destylowanej, ale wykorzystywałam go również do badania skuteczności sorpcji jonów w próbkach o bardziej złożonym składzie (np. woda wodociągowa, woda z jeziora). Ze względu na zbyt niskie

stężenie miedzi(II), tj. poniżej poziomu detekcji zastosowanej techniki ICP-MS, do wszystkich badanych próbek wody została dodana określona ilość jonów Cu(II). W przypadku próbek o bardziej złożonym składzie roztworu, większa ilość czynników niż te, omówione dla próbek przygotowanych w warunkach laboratoryjnych, może determinować zdolności sorpcyjne materiału. Jednakże na podstawie przeprowadzonych pomiarów, odzysk jonów miedzi w odniesieniu do wprowadzonych ilości kształtował się na poziomie około 90%. Dowodzi to, że badany układ **12** zachowywał swoje właściwości bez względu na skład roztworu.



Przy projektowaniu układu hybrydowego **13 (H7)**, kierowałam się nieco innym założeniem niż w przypadku dotychczas omawianych w tym podrozdziale materiałów. Z jednej strony zależało mi jak poprzednio na uzyskaniu skutecznego sorbentu dla badanych kationów metali. Jednocześnie chciałam w procesie syntezy zastosować w roli liganda związek organiczny, który z jednej strony stanowi problem środowiskowy ze względu na duże wykorzystanie przemysłowe, a z drugiej posiada określone użyteczne właściwości. Jedną z grup związków stanowiących istotny problem środowiskowy są barwniki azowe, w przypadku których konwencjonalne metody usuwania ze ścieków są nieskuteczne. Dlatego też związek **13** zawiera na powierzchni krzemionki związany chemicznie barwnik czerwien Kongo. Ten barwnik azowy należy do grupy popularnych wskaźników pH i charakteryzuje się zakresem zmiany barwy, z niebieskiej na czerwoną, w przedziale pH 3,0-5,2. Dlatego otrzymany układ **13** w pierwszej kolejności został przebadany pod kątem jego zastosowania jako stałego wskaźnika pH z wykorzystaniem spektroskopii odbicia promieniowania (*ang.* diffuse reflectance) UV-Vis/DR. Badany materiał o czerwonej barwie posiada maksimum absorpcji przy długości fali 496 nm. Po potraktowaniu go roztworem silnego kwasu, maksimum absorpcji ulega znacznemu przesunięciu do 578 nm, a powierzchnia wskaźnika

zmienia barwę z czerwonej na intensywnie niebieską. Cały proces jest odwracalny, zatem po aplikacji silnej zasady, powierzchnia ponownie zabarwia się na czerwono. Badany układ hybrydowy zachowuje się bardzo podobnie do wolnej formy wskaźnika, poza nieznacznymi różnicami w położeniu maksimum absorpcji. Obserwowane zmiany barwy wynikają z formy w jakiej występuje czerwień Kongo (zasadowej lub kwasowej). Co niezmiernie istotne, otrzymany układ wykazuje również zdolności do wiązania kationów z roztworu wodnego. Po zastosowaniu omówionej już wcześniej procedury i wykorzystaniu techniki optycznej spektrometrii emisyjnej ze wzbudzeniem w plazmie indukcyjnie sprzężonej (ICP-OES), wykazałam selektywność materiału w stosunku do kationów srebra(I) i miedzi(II). Dużą zaletą i przewagą materiału **13** nad dotychczas omawianymi, jest jego dwufunkcyjność.

Ostatnie zagadnienie dotyczące zastosowań środowiskowych układów hybrydowych różni się od dotychczas poruszanych, gdyż dotyczy zanieczyszczenia gleby metalami ciężkimi. Jednym z proponowanych rozwiązań, służącym do usuwania tego typu zanieczyszczeń glebowych, jest stosowanie materiałów zdolnych do ekstrakcji metali z frakcji przyswajalnych biologicznie (dostępnych dla roślin), które rozwijają się w skażonym środowisku^{8,9}. W pracy [H8] w roli takiego materiału został wykorzystany haloizyt pochodzący z polskiej kopalni odkrywkowej Dunino w Krotoszycach. Haloizyt należy do grupy naturalnie występujących materiałów ilastych i zbudowany jest z warstw glinokrzemianów^{10,11}. Podobnie jak kaolinit, charakteryzuje się typem budowy 1:1, tj. jedna warstwa tetraedryczna połączona jest z jedną warstwą oktaedryczną. W odróżnieniu od kaolinitu, haloizyt posiada dodatkową monowarstwę wody pomiędzy warstwą krzemianową i glinianową. Materiał pochodzenia naturalnego zawiera nie tylko zasadnicze składowe SiO₂ i Al₂O₃, ale również inne składniki, decydujące np. o barwie materiału ilastego, takie jak Fe₂O₃, K₂O, TiO₂, CaO i MgO. Skład chemiczny haloizytu różni się w zależności od miejsca pochodzenia. W przypadku materiału z kopalni Dunino, zawartość SiO₂ i Al₂O₃ kształtuje się na poziomie odpowiednio 46,5% i 39,5%. Najczęściej haloizyt charakteryzuje się budową rurkową. Pojedyncza nanorurka zbudowana jest z 15-20 warstw glinokrzemianowych. Różne źródła podają nieco odmienne wartości wymiarów nanorurek haloizytu, ale przyjmuje się, że średnica wewnętrzna mieści się w zakresie 1-30 nm, średnica zewnętrzna – 30-100 nm, a długość rurki waha się w przedziale 0,1-2,0 μm. W przypadku haloizytu z polskiego złoża,

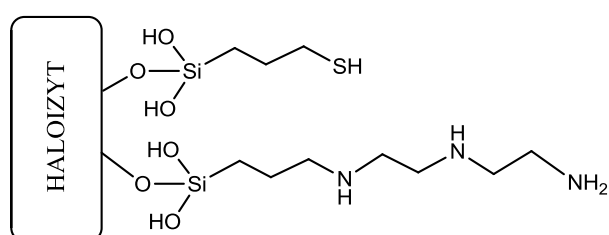
⁸ A. Kabata-Pendias, Geoderma 122, 143-149 (2004)

⁹ D.C. Adriano, W.W. Wenzel, J. Vangronsveld, N.S. Bolan, Geoderma 122, 124-142 (2004)

¹⁰ E. Joussein, S. Petit, J. Churchman, B. Theng, D. Righi, B. Delvaux, Clay miner. 40, 383-426 (2005)

¹¹ P. Pاسبakhsh, G.J. Churchman (wydawcy), Natural Mineral Nanotubes: Properites and Applications, CRC Press I Apple Academic Press (2015); ISBN: 9781771880565

mamy do czynienia z budową płytkowo-rurkową z dominacją frakcji płytkowej. Zarówno ujemnie naładowaną powierzchnię zewnętrzną, jak również dodatnio naładowaną powierzchnię wewnętrzną takiego materiału nieorganicznego, można poddać funkcjonalizacji w celu związania ligandów organicznych. Celem pracy [H8] było wykorzystanie zarówno wyjściowego materiału nieorganicznego, jak również układu hybrydowego **14** w roli czynników do remediacji gleby pochodzącej z obszaru będącego pod wpływem oddziaływania przemysłowego. Kluczowe zadanie stanowiło wykazanie wpływu zastosowanych materiałów stałych na ekstrakcję badanych zanieczyszczeń (miedzi, ołowiu, cynku, kadmu i arsenu) z próbek glebowych.

**14 [H8]**

Badane próbki gleby zostały poddane pięciostopniowej ekstrakcji sekwencyjnej Tessiera¹², stosując dla tej samej próbki gleby różne ekstrahenty. W wyniku ekstrakcji otrzymuje się pięć frakcji (F): F₁ metale wymienne, przechodzące do roztworu glebowego; F₂ metale związane z węglanami; F₃ metale związane z uwodnionymi tlenkami żelaza i manganu; F₄ metale związane z materią organiczną; F₅ metale związane z glinokrzemianami. Składniki zawarte w ostatniej frakcji F₅ są nieprzyswajalne przez rośliny. Całkowita zawartość badanych zanieczyszczeń glebowych była oznaczana metodą absorpcyjnej spektrometrii atomowej (ASA). Zawartość kationów Cu, Pb, Zn i Cd w ekstraktach glebowych badano techniką płomieniową ASA, natomiast As techniką generacji wodorków HG-ASA, z wykorzystaniem borowodorku sodu i kwasu chlorowodorowego. W ramach prowadzonych badań zastosowałam trzy rodzaje sorbentu: surowy haloizyt kopalniany, materiał oczyszczony za pomocą kwasu solnego, jak również układ hybrydowy **14**, zawierający w części organicznej wolne grupy aminowe i tiolowe. W każdym przypadku zastosowane były także różne ilości sorbentu, a wyniki każdorazowo porównywane z próbką odniesienia, nie zawierającą dodatku materiału wiążącego zanieczyszczenia.

Wprowadzenie sorbentów miało na celu zwiększenie zawartości badanych zanieczyszczeń glebowych we frakcji F₅ nieodstępnej dla roślin, a tym samym zmniejszenie

¹² A. Tessier, P.G. Campbell, M. Bisson, Anal. Chem. 51, 844-851 (1979)

ich stężenia w pozostałych frakcjach. Surowy haloizyt nie powodował zmian w rozkładzie zawartości miedzi w poszczególnych frakcjach, a w przypadku pozostałych pierwiastków zmiany były nieznaczne i mało satysfakcjonujące. Dopiero zastosowanie materiału poddanego oczyszczeniu przyniosło pożądane rezultaty. Co więcej, wraz ze wzrostem masy dodatku wiążącego zanieczyszczenia, rosła zawartość procentowa badanych pierwiastków we frakcji F₅. W momencie zastosowania układu hybrydowego **14**, obserwowałam kolejne pożądane różnice w porównaniu do czystego glinokrzemianu. Obecność ligandów organicznych z wolnymi grupami funkcyjnymi odpowiedzialnymi za kompleksowanie badanych kationów skutkowało jeszcze lepszymi rezultatami. Ostatecznie w przypadku zastosowania 20% dodatku układu **14** do badanych próbek glebowych, zawartości oznaczanych zanieczyszczeń we frakcji F₅ w stosunku do próbki odniesienia zmieniły się następująco: z 22,7% na 52,9% dla miedzi; z 24,0% na 65,0% dla ołowiu; z 36,9 na 84,9% dla cynku; z 35,5% na 82,5% dla kadmu i z 40,2% na 90,2% dla arsenu. Ze względu na wysoką skuteczność badanych materiałów (oczyszczonego glinokrzemianu i układu **14**), jak również stosunkowo niewysoki koszt i duże zasoby krajowego surowca, można przypuszczać, że mają one szanse na praktyczne zastosowanie na szeroką skalę. Warto również podkreślić, że tego typu zastosowanie polskiego haloizytu nie było wcześniej badane.

2.2.4 Materiały do zastosowań medycznych

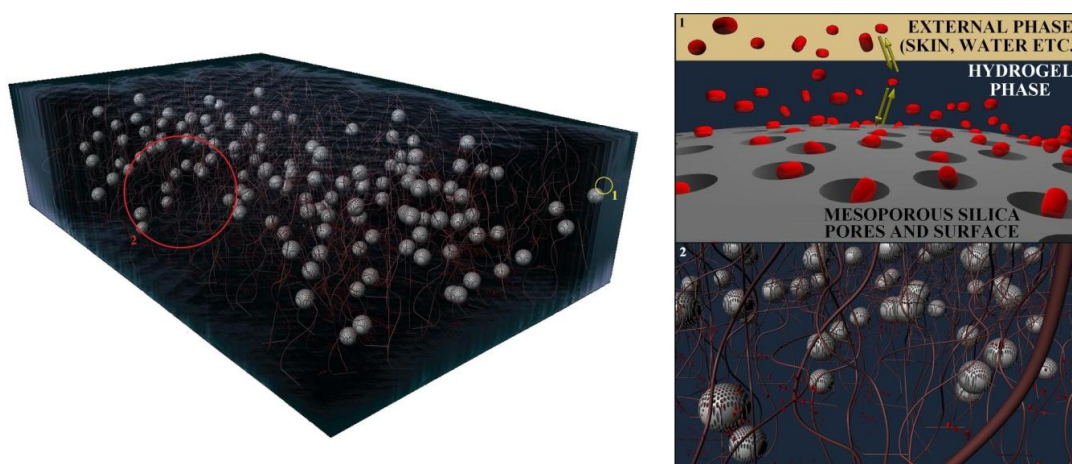
Ostatnią grupą układów hybrydowych, omawianych w ramach prezentowanego osiągnięcia naukowego, są materiały zaprojektowane do dostarczania leków i opisane w pracach [**H9-H12**]. Liczną i dobrze poznaną grupę układów badanych jako potencjalne systemy do dostarczania substancji bioaktywnych stanowią materiały mezoporowate¹³. Wśród krzemionek mezoporowatych, szczególnie materiały MCM-41 i SBA-15 są szeroko dyskutowane w literaturze jako czynniki umożliwiające uwalnianie substancji o aktywności biologicznej w sposób kontrolowany i z mniejszą szybkością w porównaniu do wolnych form leków. Drugą dużą grupą układów badanych i stosowanych jako matryce do dostarczania leków są materiały hydrożelowe¹⁴, wśród których bardzo popularne są materiały bazujące na kwasie alginowym. Jednowartościowe sole kwasu alginowego (alginiany), to sole liniowego kopolimeru kwasu α -L-guluronowego i β -D-mannuronowego, zawierającego w cząsteczce regiony kwasu guluronowego, mannuronowego i mieszane. W zależności od pochodzenia,

¹³ M. Vallet-Regi, F. Balas, D. Acros, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 7548-7558 (2007)

¹⁴ M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 1638-1649 (2008)

cząsteczki alginianu mogą różnić się zawartością poszczególnych regionów, co wpływa na ich zdolności do tworzenia żelu. Tylko cząsteczki z dużą zawartością regionów kwasu guluronowego prowadzą do powstawania żelu na skutek wymiany kationów jednowartościowych (z reguły kationów sodu) na kationy dwuwartościowe (z reguły kationy wapnia). Żele bazujące na alginianie wapnia znajdują zastosowanie w nowoczesnych opatrunkach. W komercyjnym obiegu można spotkać zarówno materiały pełniące tylko funkcję ochronną i wspomagającą proces leczenia, jak również takie, które zawierają substancję leczniczą zamkniętą wewnątrz żelu alginianowego i uwalnianą przy kontakcie z raną.

W swoich badaniach postanowiłam wykorzystać i połączyć potencjał jaki niosą oba wspomniane typy nośników leków, tj. mezoporowatą krzemionkę MCM-41 i alginian wapnia, w celu zaprojektowania nowoczesnego opatrunku z ibuprofenem jako modelowym związkem leczniczym [H9]. W tym celu w pierwszej kolejności ibuprofen został zamknięty w nośniku nieorganicznym, MCM-41. Dobór nośnika i modelowego leku wynikał z dobrze poznanych właściwości (w tym rozmiarów) obu materiałów, zapewniających wnikanie ibuprofenu do wnętrza porów krzemionki. Po otrzymanie materiału stałego z zamkniętym wewnątrz lekiem, nośnik nieorganiczny został wprowadzony do matrycy alginianowej w celu uzyskania układu z podwójną barierą. Okazało się, że taka zaproponowana podwójna bariera spowodowała spowolnienie uwalniania leku w porównaniu do leku związanego wyłącznie w materiale MCM-41 lub leku w wolnej formie zamkniętego w matrycy alginianowej. Według proponowanego mechanizmu uwalniania modelowego leku z układu z podwójną barierą, na skutek kontaktu z zastosowanym roztworem buforowym w pierwszej kolejności ibuprofen dyfunduje z porów materiału mezoporowatego do fazy żelowej. Dopiero w drugim etapie lek przechodzi przez drugą warstwę i uwalniany jest do roztworu.

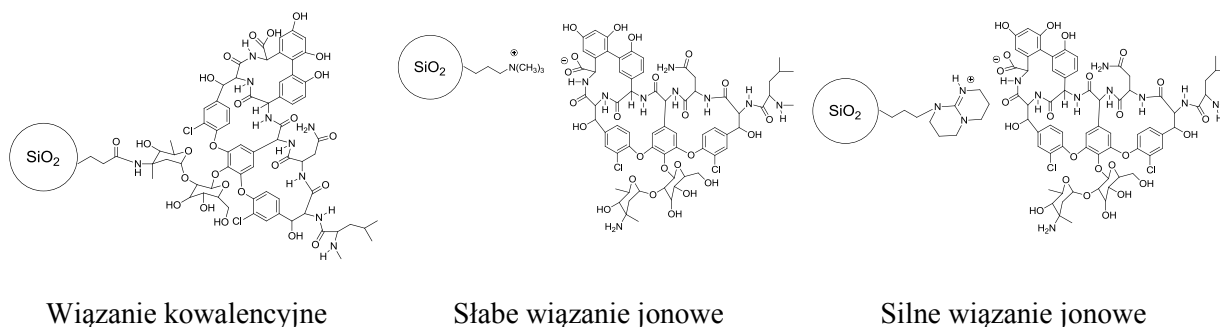


Schemat proponowanego mechanizmu uwalniania ibuprofenu z krzemionki mezoporowatej MCM-41 zamkniętej w matrycy alginianowej [H9]

Pomimo uzyskania spowolnienia szybkości uwalniania substancji czynnej z tak zaprojektowanego układu, otrzymane wyniki nie były w pełni satysfakcjonujące. Po pierwsze spadek szybkości uwalniania leku w pierwszych godzinach był na tyle znaczący, że istniało ryzyko, iż mogłoby to doprowadzić do zaniku pożądanego efektu terapeutycznego. Po drugie struktura żelu zbudowanego z alginianu wapnia nie była wystarczająco trwała, aby można było prowadzić eksperyment przez dłuższy okres czasu. Dlatego też w kolejnych badaniach skoncentrowałam się na udoskonaleniu formuły zaproponowanego układu z podwójną barierą, tak aby wyeliminować wspomniane problemy.

W pracach [H10-H12] zastosowałam inną substancję leczniczą w roli modelowego leku - wankomycynę. To antybiotyk glikopeptydowy o działaniu bakteriobójczym, stosowany przy ciężkich zakażeniach wywoływanych przez bakterie Gram-dodatnie odporne na inne leki przeciwbakteryjne. Cząsteczka wankomycyny ma właściwości amfoteryczne i posiada szereg grup funkcyjnych, w tym grupy aminowe, karboksylowe i hydroksylowe. Obecnie antybiotyk podawany jest pacjentom doustnie lub w postaci wlewów dożylnych. Jednakże powstaje szereg prac, w których wykorzystywane są matryce nieorganiczne w roli nośników tego leku. Jedną ze strategii, która umożliwia sterowanie szybkością procesu uwalniania leku z nośnika, jest chemiczna funkcjonalizacja powierzchni materiału nieorganicznego, za pomocą ligandów organicznych. Z tego względu w pierwszej kolejności zajęłam się badaniem wpływu typu wiązania utworzonego pomiędzy zastosowanym materiałem hybrydowym i wiązaniem antybiotykiem, na szybkość uwalniania i aktywność biologiczną leku [H10]. W tym celu zastosowałam trzy układy hybrydowe bazujące na krzemionce amorficznej, zawierającej na powierzchni reszty chlorku propionylu oraz trimetyloamoniowe lub 1,5,7-

triazabicyklo[4.4.0]dek-5-anowe (TBD) ligandy organiczne. Cząsteczki wankomycyny zostały związane z wybranymi nośnikami poprzez odpowiednio wiązania kowalencyjne, słabe oraz silne wiązania jonowe. Proces uwalniania leku z różnego typu nośników badałam z wykorzystaniem techniki spektroskopii w nadfiolecie i świetle widzialnym (UV-Vis).



Sposoby wiązania wankomycyny przez badane materiały hybrydowe bazujące na krzemionce [H10]

W przypadku krzemionki zawierającej na powierzchni czwartorzędowe kationy amoniowe, powstaje bardzo słabe wiązanie jonowe z antybiotykiem. Dlatego lek uwalniany jest niezwykle szybko, praktycznie całkowicie w ciągu pierwszych 24 godzin. Taki model uwalniania jest niekorzystny, gdyż lek odłącza się od nośnika dużo szybciej niż postępuje hamowanie wzrostu bakterii. Dla układu zawierającego silną zasadę TBD, profil uwalniania leku jest całkowicie odmienny. W tym przypadku, na skutek bardzo silnego wiązania jonowego, nie dochodzi do gwałtownego uwalniania leku w pierwszej fazie prowadzonego procesu, tj. w ciągu pierwszej doby. Z drugiej jednak strony, w czasie prowadzenia całego procesu (9 dni), ilość uwalnianego leku nie przekracza 20%, a tym samym nie zostaje osiągnięte minimalne stężenie terapeutyczne (MEC), czyli dawka leku wywołująca efekt leczniczy. Najbardziej korzystny profil uwalniania wankomycyny występował w przypadku układu z wiązaniem kowalencyjnym. W ciągu pierwszej doby, ilość uwalnianego związku terapeutycznego była znacznie mniejsza w porównaniu do układu ze słabym wiązaniem jonowym, a po tygodniu około połowa antybiotyku przechodziła do środowiska, w którym prowadzony był proces.

Istotnym czynnikiem determinującym skuteczność zastosowanego nośnika jest, poza optymalnym profilem uwalniania z niego substancji czynnej, zachowanie aktywności mikrobiologicznej leku. W celu oceny wpływu typu wiązania leku na powierzchni krzemionki na jego aktywność biologiczną, wszystkie trzy typy nośników zostały poddane badaniom

mającym na celu wyznaczenie minimalnego stężenia hamującego (MIC), czyli najmniejszego stężenia antybiotyku, które w określonych warunkach prowadzi do zahamowania wzrostu badanych drobnoustrojów. Badania mikrobiologiczne były prowadzone przez 24 godziny i porównywane z próbką odniesienia, czyli antybiotykiem w wolnej formie. Wartość MIC dla wankomycyny w odniesieniu do szczepów gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) waha się w przedziale 1,56 – 3,12 µg/ml. W przeprowadzonych badaniach, dla obu szczepów *S. aureus*, wartości dla próbki odniesienia wynosiły 2,0 µg/ml. W przypadku badanych układów, wartości MIC kilkakrotnie przekraczały stężenie hamujące wolnej formy antybiotyku. Jednakże uzyskane parametry odnosiły się do naważki nośnika wraz ze związaną substancją bakteriobójczą. Po uwzględnieniu rzeczywistej zawartości leku w poszczególnych próbkach wartości MIC wynosiły: 2,5 µg/ml dla układu z wiązaniem kowalencyjnym, 2,1 µg/ml dla układu ze słabym wiązaniem jonowym i powyżej 14,1 µg/ml dla układy z silnym wiązaniem jonowym. Zatem zastosowanie dwóch pierwszych układów hybrydowych jako nośników wankomycyny nie wpływa negatywnie na jej aktywność biologiczną, podczas gdy zastosowanie silnej zasady TBD w roli liganda organicznego wiążącego lek prowadzi do zdecydowanego osłabienia lub nawet utraty skuteczności terapeutycznej leku.

Mając na uwadze zarówno odmienne profile uwalniania leku, jak również różnice w aktywności mikrobiologicznej wankomycyny w zależności od zastosowanego układu hybrydowego w roli nośnika, w kolejnym kroku prowadzonych badań zdecydowałam się na użycie materiałów krzemionkowych zawierających na powierzchni te same organiczne grupy funkcyjne, które posiada analizowany antybiotyk. W tym celu wykorzystywałam komercyjne materiały hybrydowe zawierające na powierzchni odpowiednio grupy aminowe ($\text{SiO}_2\text{-NH}_2$), karboksylowe ($\text{SiO}_2\text{-COOH}$) i hydroksylowe ($\text{SiO}_2\text{-OH}$). Następnie materiały ze związanym antybiotykiem zostały wprowadzone do matrycy alginianowej w celu otrzymania nowego przeciwbakteryjnego opatrunku [H11]. Poprzez wykorzystanie wcześniej omówionej podwójnej bariery, tak zaprojektowany potencjalny nowoczesny opatrunek powinien charakteryzować się zmniejszoną dawką uwalnianego antybiotyku w początkowej fazie aplikacji, stabilnością przez co najmniej 3 dni i wysoką skutecznością przeciwbakteryjną. Nowoczesne opatrunki, w odróżnieniu od tradycyjnych, zapewniają odpowiednie środowisko wokół rany i tym samym ułatwiają proces gojenia. Wspomniane opatrunki alginianowe mogą znajdować zastosowanie w leczeniu szeregu różnych ran, poza ranami suchymi, gdyż wymagają wilgoci do właściwego funkcjonowania. Opatrunki alginianowe zawierające wankomycynę mogą być wykorzystane np. w przypadku infekcji pooperacyjnych. Jednakże przy zastosowaniu wolnej formy leku w nośniku hydrożelowym, częstym problemem jest

gwałtowne uwalnianie substancji leczniczej w pierwszych godzinach po kontakcie z miejscem leczonym. Dlatego stosuje się różne strategie, które powinny zapewnić powolne uwalnianie substancji czynnej. W swoich badaniach zastosowałam w tym celu dwa rozwiązania, z jednej strony wykorzystałam wspomniane nośniki leku bazujące na krzemionce, a dodatkowo zastosowałam dwa typy matrycy alginianowej - jedną złożoną wyłącznie z alginianu sodu (alginian), a drugą z mieszaniny alginianu sodu i żelatyny (alginian/żelatyna).

Pierwsze istotne różnice w profilu uwalniania można było już zaobserwować w przypadku zastosowania wolnej formy leku zamkniętej w matrycy alginianowej o różnym składzie. Okazało się, że dodatek żelatyny powodował dwa korzystne efekty - po pierwsze umożliwiał bardziej jednorodne rozproszenie leku w nośniku, a po drugie spowalniał uwalnianie substancji czynnej do zastosowanego medium, zbuforowanego roztworu soli fizjologicznej (PBS) o pH 7,4. W trakcie pierwszej doby z wprowadzonej do nośnika jednakowej dawki leku, uwalniało się 95% i 75% substancji odpowiednio z alginianu i mieszaniny alginian/żelatyna. Istotnie różniły się również profile uwalniania antybiotyku z trzech wybranych matryc krzemionkowych. Po immobilizacji leku na układzie z grupami aminowymi, wankomycyna uwalniała się stopniowo do roztworu PBS, przy czym proces przebiegał szybciej niż w przypadku nośników alginianowych. Z kolei układy z grupami karboksylowymi i diolowymi wykazywały skłonność do gwałtownego uwalniania leku i tym samym 70% związanej dawki antybiotyku przechodziła do roztworu PBS po zaledwie 30 minutach. W przypadku układu hybrydowego z grupami hydroksylowymi, prawdopodobnie zastosowany receptor ma dużo mniejsze powinowactwo do wiązanego leku w porównaniu do układów z grupami odpowiednio aminowymi i karboksylowymi. Różnica w skuteczności trwałego wiązania antybiotyku pomiędzy tymi ostatnimi materiałami wiąże się z różną mocą grup kwasowych i zasadowych zaangażowanych w tworzenie wiązania pomiędzy lekiem a grupami funkcyjnymi na powierzchni krzemionki.

Odmienne profile uwalniania antybiotyku z poszczególnych nośników krzemionkowych miał kluczowy wpływ na szybkość transportu leku do buforu PBS z materiałów żelowych z podwójną barierą. W przypadku materiałów $\text{SiO}_2\text{-COOH}$ i $\text{SiO}_2\text{-OH}$, nie obserwowałam znaczących różnic w porównaniu do wolnej formy antybiotyku zamkniętej tylko w nośniku alginianowym. Jedynym układem, którego wprowadzenie do matrycy alginianowej spowodowało wyraźne spowolnienie szybkości uwalniania wankomycyny, był materiał krzemionkowy z grupami aminowymi na powierzchni ($\text{SiO}_2\text{-NH}_2$). W tak zbudowanym układzie, po 24 godzinach uwolnionych zostaje 70% lub 60% antybiotyku z

odpowiednio alginianu lub alginianu z żelatyną, natomiast po 4 dniach prowadzenia procesu ilość substancji czynnej, która przeszła do roztworu PBS zwiększyła się do kolejno 83% i 75%.

Strefy zahamowania wzrostu wokół materiałów żelowych z podwójną barierą dla wybranych drobnoustrojów [H11]

Próbka	Średnice zahamowania wzrostu [mm] dla badanych szczepów bakterii					
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. faecalis</i>
1 alginian	ATCC 12228	ATCC 25923	ATCC 29970	ATCC 49619	ATCC 19615	ATCC 29212
2 alginian/żelatyna	ATCC 12228	ATCC 25923	ATCC 29970	ATCC 49619	ATCC 19615	ATCC 29212
SiO ₂ -NH ₂	22	22	22	32	25	21
1 SiO ₂ -OH	26	23	23	32	30	24
SiO ₂ -COOH	26	24	23	32	29	24
SiO ₂ -NH ₂	17	17	18	24	20	17
2 SiO ₂ -OH	21	19	20	25	23	18
SiO ₂ -COOH	21	17	19	31	25	22
Próbka odniesienia	18	17	18	25	23	18

Różnice w ilości uwalnianego leku w czasie w zależności od składu układu z podwójną barierą, wpływają na aktywność mikrobiologiczną takiego układu. Badania mikrobiologiczne były prowadzone w celu wyznaczenia średnicy strefy zahamowania wzrostu dla kilku wybranych szczepów bakterii w czasie 16-18 godzin. W testach zastosowano zarówno próbki z podwójną barierą, jak również wolną formę leku zamkniętą w nośnikach alginianowych, a także materiał alginianowy bez substancji bakteriobójczej. Uzyskane wartości porównane były z próbką odniesienia. Okazało się, że matryca alginianowa bez wankomycyny, nie miała wpływu na rozwój zastosowanych szczepów bakterii. Lek w wolnej formie, zamknięty w nośnikach alginianowych, wpływał na rozwój wszystkich badanych szczepów, przy czym wyłącznie w przypadku nośnika bez dodatku żelatyny wartości średnicy zahamowania wzrostu były wyższe niż dla próbki odniesienia. Ma to związek z nieco mniejszą ilością uwalnianego leku w tym samym czasie z próbek z dodatkiem żelatyny. Na podstawie wyników uzyskanych dla wszystkich układów z podwójną barierą można było zauważyć, że wszystkie modele wykazywały aktywność mikrobiologiczną w czasie prowadzenia eksperymentu. Przy czym, podobnie jak dla próbek z wolną formą leku, lepsze wyniki uzyskiwano dla materiałów bez wprowadzenia żelatyny do

matrycy. Drugim czynnikiem generującym różnice w obszarze aktywności mikrobiologicznej był typ grup funkcyjnych na powierzchni krzemionki. Dla materiałów z grupami karboksylowymi i diolowymi, średnice zahamowania wzrostu były nieco wyższe niż w przypadku materiałów z grupami aminowymi. Tu również czynnikiem decydującym o obserwowanych rozbieżnościach, była dawka leku uwalniana w czasie prowadzenia doświadczenia.

Z punktu widzenia zastosowania badanych układów jako potencjalnych opatrunków przeciwbakteryjnych o przedłużonym działaniu, jedynie układ z wykorzystaniem nośnika leku $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$, zamkniętego w matrycy alginianowej, może być rozpatrywany. W pozostałych przypadkach, gwałtowne uwolnienie większości związanego leku w początkowym okresie czasu (24 godziny), skutkuje znikomą ilością substancji czynnej pozostałej w opatunku. Tym samym, nie ma możliwości uwalniania w kolejnych dniach dawek podtrzymujących leku.

Pomimo uzyskania korzystnej zmiany w profilu uwalniania antybiotyku z zaprojektowanego opatrunku z podwójną barierą, bazującego na stałym nośniku $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$, otrzymane wyniki nadal nie były w pełni satysfakcjonujące. Dlatego dla udoskonalenia działania takiego układu o miejscowym działaniu przeciwbakteryjnym, chciałam jeszcze bardziej ograniczyć dawkę leku uwalnianą w ciągu pierwszej doby, a tym samym zwiększyć ilości antybiotyku dyfundującego do roztworu PBS w kolejnych dniach prowadzenie procesu. W związku z tym zdecydowałam się na zmianę nośnika nieorganicznego i zastosowałam haloizyt. W odróżnieniu od wcześniej omawianego glinokrzemianu [H8], tym razem wykorzystałam materiał o strukturze nanorurek [H12]. Nanorurki haloizytu, ze względu na swoją budowę ale także biokompatybilność, są przedmiotem wielu badań nad ich potencjalnym zastosowaniem w obszarze nauk medycznych^{15,16}. W tym celu stosuje się zarówno czysty materiał nieorganiczny, jak również nanorurki z powierzchnią modyfikowaną ligandami organicznymi. Dla swoich badań wykorzystałam trzy rodzaje nośnika bazującego na haloizycie: materiał komercyjny nie poddany oczyszczaniu (HNT), materiał oczyszczany za pomocą kwasu solnego (HNT_HCl) oraz haloizyt z powierzchnią sfunkcjonalizowaną za pomocą 3-aminopropylotrimetoksylsilanu (HNT_APTS). Proces traktowania rurek haloizytu za pomocą roztworów kwasów można prowadzić na zimno (w celu usunięcia zanieczyszczeń mineralnych) lub na gorąco (w celu trawienia warstwy tlenku glinu i tym samym zwiększenia średnicy wewnętrznej rurki). W przypadku zastosowanej przeze mnie łagodnej procedury

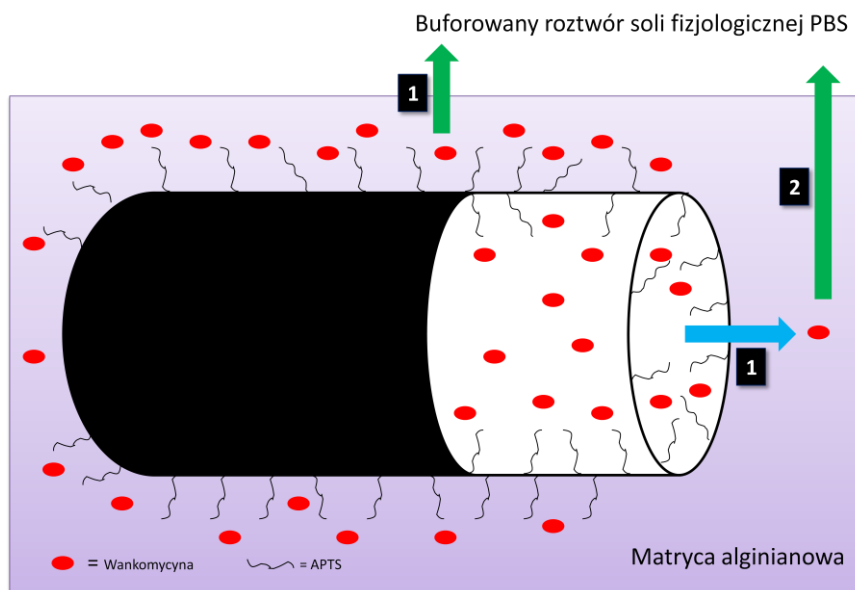
¹⁵ Y.M. Lvov, M.M. DeVilliers, R.F. Fakhruddin, Expert Opin. Drug Deliv. 13 (7), 977-986 (2016)

¹⁶ Y.M. Lvov, W. Wang, L. Zhang, R.F. Fakhruddin, Adv. Mater. 28 (6), 1227-1250 (2016)

oczyszczania, wymiary nanorurek pozostały bez zmian i dopiero na skutek chemicznej funkcjonalizacji powierzchni, zewnętrzna średnica uległa zwiększeniu.

Ilość związanego antybiotyku na zastosowanych nośnikach nie różniła się znacząco i wynosiła około 100 mg/g. Na skutek silanizacji z udziałem APTS, powierzchnia haloizytu zyskuje ładunek dodatni, co powinno sprzyjać lepszej adsorpcji w porównaniu do czystego glinokrzemianu. Za brak takiego efektu odpowiada prawdopodobnie tworzenie się oligomerów APTS w trakcie hydrolizy, co skutkuje mniejszą ilością przestrzeni dostępnej dla związanego leku. Z drugiej jednak strony, obecność aminowych grup funkcyjnych na powierzchni nośnika, istotnie wpłynęła na szybkość uwalniania wankomycyny. W przypadku materiałów niezawierających ligandów organicznych, antybiotyk uwalniał się niezwykle szybko i w ciągu zaledwie 30 minut 90% związanego leku była rejestrowana w roztworze PBS. Dopiero obecność grup aminopropylowych na powierzchni haloizytu skutkowałą spowolnieniem tego procesu tak, że po pierwszej dobie uwalniało się około 70% związanej wankomycyny. Z tego względu tylko materiał związany w nośniku HNT_APTS został wprowadzony do matrycy alginianowej i przebadany pod kątem jego zastosowania jako opatrunku antybakteryjnego.

Zmiana nośnika nieorganicznego z amorficznej krzemionki na nanorurki haloizytu przyczyniła się do zmian w szybkości uwalniania leku z układu z podwójną barierą. W związku z tym ilość antybiotyku obecna w roztworze PBS po 24 godzinach po użyciu HNT_APTS zmalała w stosunku do nośnika $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ z 70% do 44% lub z 60% do 37%, odpowiednio z alginianu lub alginianu z żelatyną. Co więcej, w pierwszej fazie proces uwalniania ze złożonego układu z udziałem materiału glinokrzemianowego (do 6 godzin) przebiegał dość gwałtownie, po czym transport przez podwójną barierę zachodził zdecydowanie wolniej, a zależność całkowitej ilości uwalnianej substancji w czasie miała charakter liniowy. Za obserwowane różnice w stosunku do krzemionki odpowiada prawdopodobnie budowa haloizytu. Ze względu na możliwość chemicznej funkcjonalizacji zarówno zewnętrznej, jak i wewnętrznej powierzchni glinokrzemianu, wankomycyna może znajdować się na zewnątrz nośnika, ale także wnikać do środka. Dlatego proponowany mechanizm uwalniania leku z takiego układu z podwójną barierą może przebiegać według mechanizmu przedstawionego na załączonym schemacie. W pierwszej kolejności rejestrowany jest sygnał pochodzący od wankomycyny uwalnianej z zewnętrznej powierzchni haloizytu (1, zielona strzałka). Natomiast lek wewnątrz rurki dyfunduje najpierw do alginianu (1, niebieska strzałka), a dopiero w dalszej kolejności do roztworu PBS (2, zielona strzałka).



Proponowany mechanizm uwalniania antybiotyku z nośnika stałego HNT_APTS zamkniętego w matrycy alginianowej [H12]

Według zastosowanych modeli kinetycznych¹⁷, opisujących proces uwalniania z badanych układów, proces uwalniania z nośnika HNT_APTS przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Taki model jest typowy dla leków uwalnianych z matryc porowatych. Z kolei w przypadku układu z podwójną barierą, wysokie wartości współczynników korelacji (ok. 0,99) otrzymano w modelu Higuchi, opisującego uwalnianie leku jako proces dyfuzji i typowego dla matryc polimerowych czy niektórych układów przezskórnych. Otrzymane wartości wykładnika dyfuzyjnego ($n \leq 0,5$), charakteryzującego mechanizm uwalniania leku w modelu Korsmeyer-Peppas, świadczyły o uwalnianiu antybiotyku zgodnie z mechanizmem dyfuzji Ficka.

Zmiana charakteru uwalniania związana z wykorzystaniem nośnika glinokrzemianowego [H12] przyczyniła się do znaczących różnic w aktywności mikrobiologicznej próbek w stosunku do układów bazujących na krzemionce [H11]. Wprawdzie wszystkie badane próbki wykazywały aktywność mikrobiologiczną w stosunku do wybranych szczepów bakterii, jednakże w przypadku układów z matrycą alginianową z dodatkiem żelatyny, średnice zahamowania wzrostu były mniejsze niż dla próbek odniesienia. W przypadku żeli alginianowych bez żelatyny, strefy zahamowania wzrostu dla wybranych szczepów bakterii były większe lub porównywalne z próbkami odniesienia. W związku z tym, że proces inkubacji prowadzono w czasie 16-18 godzin, można przypuszczać że tylko w

¹⁷ P. Costa, J.M.S. Lobo, Eur. J. Pharm. Sci. 13, 123-133 (2001)

przypadku matrycy alginianowej, ilość uwalnianego leku jest wystarczająca, natomiast spowolnienie generowane przez dodatek żelatyny może skutkować utratą oczekiwanego efektu terapeutycznego.

Dodatkowym parametrem analizowanym w związku z potencjalnym zastosowaniem układu z podwójną barierą jako materiału opatrunkowego, było badanie toksyczności. Standardowo wykorzystuje się dwie formy tego typu badań, tj. badania *in vitro* z wykorzystaniem hodowli komórkowych pozyskiwanych z organizmów ludzkich lub zwierzęcych, lub badania *in vivo* z udziałem żywych organizmów. W ramach przeprowadzonych biotestów, wykorzystano nośnik HNT_APTS bez matrycy alginianowej, jak również układ z podwójną barierą. Jako modelowe organizmy zastosowano algi *Acetodesmus acuminatus* i rozwielitki *Daphnia magna*. Wartości uzyskiwane dla poszczególnych biotestów były porównywalne do tych dla próbek odniesienia. Wynika z tego, że badane materiały nie miały wpływu na żywotność organizmów.

Ostatecznie udało się zoptymalizować parametry zaproponowanego nowoczesnego opatrunku o działaniu przeciwbakteryjnym. Wykorzystanie nieorganicznego nośnika haloizytu, funkcjonalizacja jego powierzchni za pomocą APTS, jak również zastosowanie matrycy alginianowej bez dodatku żelatyny, umożliwiły uzyskanie układu o dużej stabilności i neutralnym charakterze wobec badanych organizmów, uwalniającego substancję czynną w sposób kontrolowany przez długi czas. Zaproponowana strategia może być interesującym rozwiązaniem przy leczeniu długo gojących się ran. Natomiast dalsze badania z wykorzystaniem innych leków stosowanych w procesie takiego leczenia mogą zapewnić uniwersalny charakter proponowanego układu z podwójną barierą.

2.2.5 Podsumowanie

Do najważniejszych osiągnięć i elementów nowości naukowej wynikających z przeprowadzonych badań zaliczam:

- (a) Otrzymanie i określenie właściwości nowych niemagnetycznych i magnetycznych materiałów hybrydowych, zdolnych do kompleksowania kationów sodu:
 - wykazanie skuteczności materiałów w usuwaniu barwników z roztworów wodnych;
 - zaprojektowanie układu przepływowego do prowadzenia procesu oczyszczania z udziałem materiałów magnetycznych.
- (b) Otrzymanie i określenie właściwości nowych magnetycznych materiałów hybrydowych, zdolnych do usuwania szkodliwych metali z roztworów wodnych:

- wykorzystanie nanomateriałów węglowych w roli matryc do osadzenia ligandów organicznych;

- wykazanie skuteczności układów zawierających cyklam w kompleksowaniu kationów miedzi(II), oraz układów zawierających chitozan – w usuwaniu grupy kationów (Cd, Cu, Ni, Pb, Zn).

(c) Otrzymanie i określenie właściwości nowych niemagnetycznych materiałów hybrydowych, zdolnych do usuwania szkodliwych metali z roztworów wodnych:

- wykazanie skuteczności badanych układów do selektywnego wiązania kationów Cu^{2+} **(12)** lub Cu^{2+} i Ag^+ **(13)**;

- potwierdzenie skuteczności badanych materiałów w próbkach środowiskowych;

- wykazanie dwufunkcyjności materiału hybrydowego zawierającego czerwień Kongo, polegającej na zdolności do selektywnej ekstrakcji jonów z roztworu i posiadaniu cech stałego wskaźnika pH środowiska.

(d) Otrzymanie i określenie właściwości materiału hybrydowego, zdolnego do usuwania toksycznych metali z gleby:

- wykorzystanie (po raz pierwszy) naturalnie występującego w Polsce halozytu w roli czynnika do usuwania zanieczyszczeń glebowych;

- wykazanie skuteczności układu hybrydowego **(14)** do trwałego wiązania zanieczyszczeń glebowych we frakcji niedostępnej dla roślin.

(e) Otrzymanie i określenie właściwości nowych materiałów hybrydowych o potencjalnych zastosowaniach medycznych:

- zaprojektowanie potencjalnego nowoczesnego opatrunku zawierającego substancję czynną, uwalnianą przez dłuższy okres czasu, poprzez zastosowanie tzw. podwójnej bariery uwalniania;

- wykazanie zależności pomiędzy rodzajem liganda organicznego na powierzchni nieorganicznego nośnika (krzemionka), a profilem uwalniania i aktywnością mikrobiologiczną modelowego antybiotyku – wankomycyny;

- optymalizacja parametrów (rodzaj liganda organicznego, rodzaj nośnika nieorganicznego) w celu uzyskania skutecznego antybakteryjnego opatrunku żelowego o przedłużonym działaniu, wysokiej stabilności i niskiej toksyczności, z wykorzystaniem modelowego antybiotyku.

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

3.1 Zestawienie dorobku naukowego

Poza omówioną powyżej tematyką badawczą będącą podstawą osiągnięcia naukowego, moje zainteresowania naukowe na przestrzeni minionych lat koncentrowały się na szeregu zagadnień z zakresu chemii supramolekularnej i materiałowej. Wyniki prowadzonych badań zostały opublikowane w **67** publikacjach naukowych, z czego **38** znajduje się w bazie Journal Citation Reports. Zestawienie liczbowe wszystkich prac naukowych zawarte jest w tabeli.

	Przed doktoratem	Po doktoracie	Razem
Publikacje w czasopismach znajdujących się w bazie JCR	5	33	38
Publikacje inne niż w bazie JCR	-	3	3
Monografie, rozdziały w monografiach	10	15	25
Skrypty akademickie	-	1	1
Ogółem	15	52	67

Sumaryczny Impact Factor według listy JCR zgodnie z rokiem opublikowania **65.026**

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS) **119** (dane na dzień 01.03.2017)

Liczba cytowań publikacji według bazy Scopus **132** (dane na dzień 01.03.2017)

Index Hirscha według bazy Web of Science (WoS) **6**

Index Hirscha według bazy Scopus **7**

Wyniki prowadzonych badań prezentowałam na krajowych i międzynarodowych konferencjach: **30** komunikatów, w tym **8** wykładów lub komunikatów ustnych. Uczestniczyłam w **4** projektach badawczych. Po uzyskaniu stopnia doktora otrzymałam **2** nagrody zespołowe za prowadzoną działalność naukową.

Szczegółowe dane dotyczące opublikowanych prac, wygłoszonych referatów na konferencjach, projektów badawczych i otrzymanych nagród za działalność naukową znajdują się w załączniku nr 3.

3.2 Krótka charakterystyka tematyki pozostałych badań naukowych

Moja działalność naukowa od początku związana jest z Zakładem Chemii Supramolekularnej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, kierowanym przez prof. dr hab. Grzegorza Schroedera.

Początkowo, w ramach przygotowywanej pracy magisterskiej, zajmowałam się syntezą i badaniem właściwości podandów krzemowych. Część badań dotyczących wykorzystania otrzymanych układów supramolekularnych jako katalizatorów przeniesienia międzyfazowego wykonałam podczas pobytu na dwóch stażach naukowych w Mediolanie pod opieką prof. Angelamaria Maia z Department of Chemistry (poprzednio: Department of Organic and Industrial Chemistry), The University of Milan (L'Università degli Studi di Milano).

Podczas studiów doktoranckich skoncentrowałam się na innej grupie związków supramolekularnych, tj. cyklicznych poliaminach i poliazaeterach koronowych. Założeniem mojej pracy doktorskiej było opracowanie syntezy pochodnych wspomnianych związków, scharakteryzowanie ich właściwości, jak również określenie ich potencjalnych zastosowań. Część badań dotyczących określenia metodą magnetycznego rezonansu jądrowego parametrów dynamicznych otrzymanych związków wykonałam podczas stażu naukowego w Sztokholmie pod opieką prof. Jozefa Kowalewskiego z Arrhenius Laboratory, Department of Materials and Environmental Chemistry (poprzednio: Department of Physical, Inorganic and Structural Chemistry), Stockholm University (Stockholms universitet).

Wraz z rozpoczęciem pracy w 2007 roku na etacie adiunkta, podjęłam się tematyki oscylującej wokół zagadnienia nieorganiczno-organicznych materiałów hybrydowych. W tym czasie rozpoczęłam współpracę z kilkoma krajowymi ośrodkami naukowymi. Owocem współpracy z zespołem kierowanym przez prof. dr hab. inż. Urszulę Narkiewicz z Instytutu Technologii Chemicznej Nieorganicznej i Inżynierii Środowiska, Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie są prace [H3-H5] omówione w ramach prezentowanego osiągnięcia naukowego w części dotyczącej układów magnetycznych kompleksujących metale ciężkie. Z kolei prace [H10-H12] włączone do cyklu publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego powstały przy współpracy z zespołem kierowanym przez prof. dr hab. Marzenę Gajęcką z Katedry i Zakładu Genetyki i Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, a dotyczyły potencjalnych medycznych zastosowań badanych układów hybrydowych.

Znacząca część prowadzonych na przestrzeni kilku ostatnich lat badań dotyczyła poszukiwania materiałów zdolnych do trwałego wiązania metali ciężkich w glebie. Ta tematyka z powodzeniem realizowana jest przez zespół kierowany przez prof. dr hab. Piotra Grzesiaka z Zakładu Ekologii i Ochrony Środowiska, Instytutu Ochrony Roślin - Państwowego Instytutu Badawczego w Poznaniu. Gleby objęte oddziaływaniem zakładów przemysłowych bardzo często charakteryzują się zwiększoną zawartością metali ciężkich. Dlatego też w ramach przywracania tych terenów do produkcji żywności prowadzi się szereg zabiegów bazujących na metodach fizycznych, biologicznych i chemicznych. Niestety tylko nieliczne z nich mogą znaleźć zastosowanie w remediacji dużych obszarów będących w zasięgu oddziaływania przemysłowego. Spośród metod chemicznych stosowanych bezpośrednio na zanieczyszczonym obszarze (*in-situ*) popularna jest stabilizacja pierwiastków toksycznych oraz trwale blokowanie tychże pierwiastków w glebie (solidyfikacja). Ta ostatnia metoda stanowi podstawowy kierunek prowadzonych badań. W trakcie poszukiwania skutecznych materiałów zdolnych do trwałego wiązania zanieczyszczeń, tak aby było one niedostępne dla roślin, istotnym elementem decydującym o potencjalnym wykorzystaniu otrzymywanych układów jest nie tylko ich skuteczność, ale także relatywnie umiarkowany koszt produkcji. Dlatego też otrzymywane materiały hybrydowe powstały na bazie przystępnych cenowo nieorganicznych matryc, takich jak piasek kwarcowy, odpadowa krzemionka czy naturalny glinokrzemian. Właściwy dobór organicznych grup funkcyjnych osadzonych na powierzchni stałej matrycy pozwolił na uzyskanie pożądaných rezultatów.

Kolejnym tematem, którym zajmuję się we współpracy z zespołem kierowanym przez prof. dr hab. Ryszarda Krzyminiewskiego z Zakładu Fizyki Medycznej, Wydziału Fizyki, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, jest badanie właściwości magnetycznych nanocząstek tlenku żelaza(II,III) z wykorzystaniem elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR). Nanocząstki magnetytu budzą obecnie duże zainteresowanie jako związki o potencjalnym zastosowaniu medycznym. Jednym z takich zastosowań jest wykorzystanie ich jako nośników leków uwalnianych z matrycy w docelowym miejscu poprzez sterowanie za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego. W dotychczasowych badaniach technika EPR posłużyła do badania wpływu szeregu czynników, tj. rodzaju powłoki polimerowej na powierzchni rdzenia, typu wprowadzonych grup funkcyjnych na powierzchni magnetytu czy rodzaju środowiska do którego wprowadzano nanocząstki, na zachowanie sfunkcjonalizowanych nanocząstek tlenku żelaza(II,III). Ponadto, w celu pozyskiwania dodatkowych informacji przy użyciu spektroskopii EPR, na powierzchni magnetycznego rdzenia osadzano trwale rodniki organiczne - nitroksydy.

W ramach dalszych prac badawczych chciałabym kontynuować rozległą tematykę materiałów hybrydowych. Przy czym w szczególności planuję skoncentrować się na wykorzystaniu zarówno układów magnetycznych, jak i niemagnetycznych do celów medycznych, jak również na poszukiwaniu materiałów o parametrach gwarantujących ich zastosowanie w remediacji skażonych gleb.

Poznań, 01.03.2017

