

Dr Agnieszka Kierys
Zakład Adsorpcji
Wydział Chemii
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

Załącznik 2a

do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Autoreferat
w języku polskim

Lublin, 2018

Autoreferat

- 1) Imię i nazwisko: Agnieszka Kierys
- 2) Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

10 czerwca 2005 – uzyskanie tytułu zawodowego: Magister Chemii.

Praca magisterska pt. *Mesoporous Silica Fibres: Preparation, Characterisation and the Adsorption of Cytochrome c.*

Promotor: prof. dr hab. Jacek Goworek (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin)

Opiekun projektu badawczego: prof. Kieran B. Hodnett (University of Limerick, Materials and Surface Science Institute, Irlandia).

25 stycznia 2010 – uzyskanie stopnia naukowego: Doktor Nauk Chemicznych.

Praca doktorska pt. *Właściwości i przemiany temperaturowe matryc micelarnych w porach materiałów krzemionkowych typu MCM-41*

Promotor: prof. dr hab. Jacek Goworek (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin).

- 3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

1 października 2007 – nadal: Zakład Adsorpcji, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie (asystent: październik 2007 – październik 2010; adiunkt: październik 2010 – nadal).

- 4) Wskazanie osiągnięcia wynikającego 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.).

- 4 A) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Kompozyty polimerowo-krzemionkowe o charakterze stałych nośników niesteroidowych leków przeciwzapalnych – synteza i charakterystyka wybranych właściwości

- 4 B) Wykaz publikacji stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego (Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa).

[H1] **Agnieszka Kierys**[✉], Michał Rawski, Jacek Goworek, *Polymer-silica composite as a carrier of an active pharmaceutical ingredient*, Microporous and Mesoporous Materials 193 (2014) 40-46.

Uczestniczyłam w opracowaniu koncepcji pracy, przeprowadziłam syntezę materiałów, brałam udział w interpretacji otrzymanych wyników badań, redagowałam manuskrypt, jestem autorem do korespondencji.

Mój udział procentowy szacuję na 80%.

IF₂₀₁₄ = 3,453

[H2] **Agnieszka Kierys**[✉], *Synthesis of Aspirin-loaded Polymer-Silica Composites and their Release Characteristics*, ACS Applied Materials & Interfaces 6 (2014) 14369-14376.

Opracowałam koncepcję pracy, przeprowadziłam syntezę materiałów, zinterpretowałam wyniki badań, zredagowałam manuskrypt, jestem autorem do korespondencji.

Mój udział procentowy wynosi 100%.

IF₂₀₁₄ = 6,723

- [H3] Istvan Halasz[✉], **Agnieszka Kierys**[✉], Jacek Goworek, *Insight into the structure of polymer-silica nano-composites prepared by vapor-phase*, Journal of Colloid Interface Science 441 (2015) 65-70.
- Uczestniczyłam w opracowaniu koncepcji pracy, przeprowadziłam syntezę materiałów, brałam udział w interpretacji otrzymanych wyników badań, współredagowałam manuskrypt, jestem współautorem do korespondencji.
Mój udział procentowy szacuję na 68%.
IF₂₀₁₅ = 3,782
- [H4] **Agnieszka Kierys**[✉], Piotr Borowski, Radosław Zaleski, Mariusz Barczak, *Formation of polysilsesquioxane network by vapor-phase method in the spatially limited system of cross-linked polymer pores*, Polymer 141 (2018) 202-212.
- Opracowałam koncepcję pracy, przeprowadziłam syntezę materiałów, brałam udział w interpretacji otrzymanych wyników badań, brałam udział w redagowaniu manuskryptu, jestem autorem do korespondencji.
Mój udział procentowy szacuję na 65%.
IF₂₀₁₇ = 3,483^a
- [H5] **Agnieszka Kierys**[✉], Patrycja Krasucka, Marta Grochowicz, *Vapour-phase method in the synthesis of polymer-ibuprofen sodium-silica gel composites*, Saudi Pharmaceutical Journal 25 (2017) 972-980.
- Opracowałam koncepcję pracy, brałam udział w interpretacji otrzymanych wyników badań, zredagowałam manuskrypt, jestem autorem do korespondencji.
Mój udział procentowy szacuję na 80%.
IF₂₀₁₇ = 3,110
- [H6] Marta Grochowicz[✉], **Agnieszka Kierys**, *TG/DSC/FTIR studies on the oxidative decomposition of polymer-silica composites loaded with sodium ibuprofen*, Polymer Degradation and Stability 138 (2017) 151-160.
- Przeprowadziłam syntezę materiałów, brałam udział w interpretacji otrzymanych wyników badań, współredagowałam manuskrypt.
Mój udział procentowy szacuję na 40%.
IF₂₀₁₇ = 3,193
- [H7] **Agnieszka Kierys**[✉], Regina Kasperek, Patrycja Krasucka, Łukasz Zimmer, Ewa Poleszak, Jacek Goworek, *Effect of silica precursor transformation on diclofenac sodium release*, RSC Advances 5 (2015) 94067-94076.
- Opracowałam koncepcję pracy, brałam udział w interpretacji otrzymanych wyników badań, zredagowałam manuskrypt, jestem autorem do korespondencji.
Mój udział procentowy szacuję na 60%.
IF₂₀₁₅ = 3,289
- [H8] **Agnieszka Kierys**[✉], Regina Kasperek, Patrycja Krasucka, Jacek Goworek, *Encapsulation of diclofenac sodium within polymer beads by silica species via vapour-phase synthesis*, Colloids and Surfaces B-Biointerfaces 142 (2016) 30-37.
- Opracowałam koncepcję pracy, brałam udział w interpretacji otrzymanych wyników badań, zredagowałam manuskrypt, jestem autorem do korespondencji.
Mój udział procentowy szacuję na 75%.
IF₂₀₁₆ = 3,887

- [H9] **Agnieszka Kierys**[✉], Andrzej Sienkiewicz, Marta Grochowicz, Regina Kasperek, *Polymer-amino-functionalized silica composites for the sustained-release multiparticulate system*, *Materials Science and Engineering: C* 85 (2018) 114-122.

Opracowałam koncepcję pracy, brałam udział w interpretacji otrzymanych wyników badań, zredagowałam manuskrypt, jestem autorem do korespondencji.

Mój udział procentowy szacuję na 70%.

IF₂₀₁₇ = 5,080^a

^aNajnowszy dostępny IF.

Sumaryczny Impact Factor prac w cyklu: 36,000
Średni udział: 70%

- 4 C) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna zatytułowana „Kompozyty polimerowo-krzemionkowe o charakterze stałych nośników niesteroidowych leków przeciwzapalnych – synteza i charakterystyka wybranych właściwości” obejmuje cykl dziewięciu prac oznaczonych dalej symbolami [H1] – [H9] opublikowanych w latach 2014 – 2018 w czasopismach naukowych z listy A MNiSW. Niniejsze opracowanie nie zawiera pełnego omówienia wszystkich uzyskanych wyników, a jedynie zwięzłą charakterystykę badań opisanych w publikacjach [H1] – [H9]. Oryginalne publikacje wraz z materiałami uzupełniającymi zostały zamieszczone w załączniku 5. W tekście rozprawy zachowano oryginalne nazwy materiałów podane w pracach [H1] – [H9]. Dla zachowania zwięzłości i przejrzystości tekstu w tabeli 1 zamieszczono wykaz stosowanych akronimów.

Tabela 1. Wykaz zastosowanych akronimów

Akronim	Objaśnienie
API	substancja aktywna (ang. <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>)
APTES	3-aminopropyl)triethoxysilan (ang. <i>(3-Aminopropyl)triethoxysilane</i>)
ASA	aspiryna, kwas acetylosalicylowy
ASCs	wspólna nazwa dla kompozytów polimer XAD7-polietylosilseskwioksan (CA-1, CA-3 i CA3-Y) uzyskanych poprzez transformację ETEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl (ang. <i>Acid Set Composites</i>) [H4]
BJH	algorytm stosowany do obliczania rozkładu wielkości porów względem ich średnicy (ang. <i>Barret – Joyner – Halenda</i>)[1]
BSCs	wspólna nazwa dla kompozytów polimer XAD7-polietylosilseskwioksan (CB-1, CB-3 i CB3-Y) uzyskanych poprzez transformację ETEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ (ang. <i>Base Set Composites</i>) [H4]
CA-1	kompozyt polimer XAD7-polietylosilseskwioksan uzyskany poprzez transformację ETEOS-u w wyniku ekspozycji przez 24 godz. na mieszaninę par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl [H4]

Tabela 1 (c.d.). Wykaz zastosowanych akronimów

Akronim	Objaśnienie
CA-3	kompozyt polimer XAD7-polietylosilseskwioksan uzyskany poprzez transformację ETEOS-u w wyniku ekspozycji przez 3 doby na mieszaninę par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl [H4]
CA-3Y	kompozyt CA-3 po roku od syntezy [H4]
CB-1	kompozyt polimer XAD7-polietylosilseskwioksan uzyskany poprzez transformację ETEOS-u w wyniku ekspozycji przez 24 godz. na mieszaninę par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ [H4]
CB-3	kompozyt polimer XAD7-polietylosilseskwioksan uzyskany poprzez transformację ETEOS-u w wyniku ekspozycji przez 3 doby na mieszaninę par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ [H4]
CB-3Y	kompozyt CB-3 po roku od syntezy [H4]
CP-D	stała dyspersja ibuprofenu sodu w kopolimerze poly(HEMA-co-TRIM) [H5]
DDS	system dostarczania leków (ang. <i>Drug Delivery Systems</i>)
DicloNa	diklofenak sodu, o-N-(2,6-dichlorofenylo)aminofenylooctan sodu
DSC	skaningowa kalorymetria różnicowa (ang. <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
EDS	spektrometria z dyspersją energii promieniowania rentgenowskiego (ang. <i>Energy Dispersive X-ray Spectroscopy</i>)
ETEOS	etylotrietoksylan (ang. <i>ethyltriethoxysilane</i>)
FTIR	spektroskopia w podczerwieni z transformacją fourierowską (ang. <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)
HEMA	metakrylan 2-hydroksyetylu (ang. <i>2-hydroxyethyl methacrylate</i>)
HP-D	stała dyspersja ibuprofenu sodu w polimerze poly(TRIM) [H5]
INN	naproksen, kwas (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propionowy
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs, ang. <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
²⁹ Si NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego ciała stałego z wykorzystaniem ²⁹ Si
PALS	spektroskopia czasów życia pozytonów (ang. <i>Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy</i>)
P-ASA	stała dyspersja aspiryny w polimerze XAD7 [H2]
P-ASA-S	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-aspiryna-krzemionka otrzymany poprzez transformację TEOS-u w roztworze wodnym HCl [H2]

Tabela 1 (c.d.). Wykaz zastosowanych akronimów

Akronim	Objaśnienie
P-ASA-V	trójskładnikowy kompozyt typu polimer-aspiryna-krzemionka otrzymany poprzez transformację TEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl [H2]
P-D	stała dyspersja diklofenaku sodu w polimerze XAD7, w której lek stanowił ~46% całkowitej masy próbki [H9]
P-D0	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-diklofenak sodu-krzemionka otrzymany poprzez transformację TEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ [H9]
P-D2	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-diklofenak sodu-funkcjonalizowana krzemionka otrzymany poprzez transformację TEOS-u i APTES-u (zmieszanych w stosunku molowym 1 : 2) w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ [H9]
P-D4	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-diklofenak sodu-funkcjonalizowana krzemionka otrzymany poprzez transformację TEOS-u i APTES-u (zmieszanych w stosunku molowym 1 : 4) w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ [H9]
P-D8	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-diklofenak sodu-funkcjonalizowana krzemionka otrzymany poprzez transformację TEOS-u i APTES-u (zmieszanych w stosunku molowym 1 : 8) w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ [H9]
P-DET	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-diklofenak sodu-polietylosilsekwioxsan otrzymany poprzez transformację ETEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ [H8]
P-DS	stała dyspersja diklofenaku sodu w polimerze XAD7 [H7]
P-DS-ET	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-diklofenak sodu-polietylosilsekwioxsan otrzymany poprzez transformację ETEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl [H7]
P-DS-T	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-diklofenak sodu-krzemionka otrzymany poprzez transformację TEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl [H7]
P-DT	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-diklofenak sodu-krzemionka otrzymany poprzez transformację TEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym NH ₃ [H8]
P-INN	stała dyspersja naproksenu w polimerze XAD7 [H1]
P-INN-SiO ₂	trójskładnikowy kompozyt typu polimer XAD7-naproksen-krzemionka [H1]
poly(HEMA-co-TRIM)	kopolimer trimetakrylanu trimetylolopropanu z metakrylanem 2-hydroksyetylu [H5, H6]
poly(TRIM)	polimer trimetakrylanu trimetylolopropanu [H5, H6]
PSD	rozkład wielkości porów względem ich średnicy (ang. <i>Pore Size Distribution</i>)

Tabela 1 (c.d.). Wykaz zastosowanych akronimów

Akronim	Objaśnienie
PSQ	polietylosilseskwioksan (ang. <i>polyethylsilsesquioxane</i>)
PV-A	kompozyt polimer XAD7-krzemionka uzyskany poprzez transformację TEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl [H3]
PV-B	kompozyt polimer XAD7-krzemionka uzyskany poprzez transformację TEOS-u w obecności mieszaniny par wytworzonych w temperaturze pokojowej nad roztworem wodnym NH ₃ [H3]
S _{BET}	powierzchnia właściwa obliczona w oparciu o równanie BET [2]
SBF	roztwór symulujący osocze (ang. <i>Simulated Body Fluid</i>)
SEM	skaningowy mikroskop elektronowy (ang. <i>Scanning Electron Microscope</i>)
TEM	transmisyjny mikroskop elektronowy (ang. <i>Transmission Electron Microscope</i>)
TEOS	ortokrzemian tetraetylu, tetraetoksylan (ang. <i>tetraethoxysilane</i>)
TG	analiza termogravimetryczna (ang. <i>thermogravimetric analysis</i>)
TRIM	trimetakrylanu trimetylopropanu (ang. <i>trimethylolpropane trimethacrylate</i>)
V _p	całkowita objętość porów
XAD7	polimer Amberlite XAD7HP
XAD7-PSQ	kompozyt polimer XAD7- polietylosilseskwioksan (wspólna nazwa dla kompozytów ASCs i BSCs) [H4]
XRD	rentgenowska dyfraktometria proszkowa (ang. <i>X-ray Diffraction</i>)

4 C1) Cel naukowy ww. prac

Skuteczność terapii farmakologicznej zależy zarówno od rodzaju zastosowanej substancji aktywnej (API, ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*), jak również od sposobu dostarczenia jej do organizmu. Na przestrzeni kilku ostatnich dziesięcioleci rozwój chemii organicznej i kombinatorycznej [3-5], przyczynił się do odkrycia nowych substancji aktywnych o potencjalnym działaniu terapeutycznym. Jednak liczba nowych środków leczniczych wprowadzanych na rynek farmaceutyczny jest niewielka. Przyczyna tkwi zarówno w specyfice wymaganych badań, jak również w konieczności poniesienia ogromnych nakładów finansowych, na które mogą pozwolić sobie jedynie nieliczne podmioty gospodarcze [6]. Dlatego zamiast tworzenia wciąż nowych substancji aktywnych i testowania każdej z nich, bardziej uzasadnionym jest poprawa zachowania się w organizmie farmaceutyków o udowodnionym działaniu i dopuszczonych do użytku w lecznictwie. Uzyskuje się to poprzez zamykanie ich w wyspecjalizowanych nośnikach. Rozwiązanie to ma wiele zalet, m.in. zapewnia lepszą dostępność biologiczną API, podnosi odporność API na degradację, zapewnia modyfikowane uwalnianie API, a w konsekwencji wydłuża czas jej działania i zmniejsza częstotliwość przyjmowania kolejnych dawek i, co ważne, często pozwala na dostarczenie API dokładnie do miejsca zmienionego chorobowo, a więc przyczynia się do złagodzenia występujących skutków ubocznych [7]. Nic więc dziwnego, że kontrolowane dostarczanie leków poprzez tworzenie systemów opartych na nośnikach jest nieustannie tematem licznych badań naukowych prowadzonych na całym świecie w wielu prestiżowych ośrodkach naukowych [8-10], zaś systemy te są powszechnie określane mianem systemów dostarczania leków (DDS, ang. *Drug Delivery Systems*) [11, 12]. DDS objęte są szczegółowymi badaniami w kierunku dostępności farmaceutycznej substancji z nich uwalnianych, jak i materiałów stosowanych jako nośniki, w zależności od drogi podania DDS i rodzaju API. Różnorodność jednostek chorobowych powoduje, iż w procesie leczenia wykorzystuje się szeroką gamę substancji aktywnych, które podawane są różnymi drogami w różnych formach aplikacyjnych. Zasadniczym problemem staje się więc zaprojektowanie nośnika dedykowanego danej substancji aktywnej, którego głównym zadaniem będzie poprawa właściwości farmakokinetycznych i biodystrybucji API [7]. Musi on spełniać szereg wymogów stawianych tego typu materiałom takich jak biogodność oraz brak toksyczności i własnej aktywności farmakologicznej.

Przedmiotem licznych badań i publikacji są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ; NSAIDs ang. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) z racji powszechności ich stosowania, najczęściej w farmakoterapii bólu, ale także w leczeniu innych jednostek chorobowych. Z drugiej jednak strony substancje te są przyczyną wielu poważnych objawów niepożądanych, z których najważniejsze to dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i niepożądane interakcje z innymi lekami [13, 14]. Nie dziwi więc fakt, że trwają poszukiwania odpowiednich postaci dawkowania NLPZ, które w możliwie największym stopniu ograniczyłyby występowanie niekorzystnych efektów ich stosowania [15-17].

Bez względu na genezę bólu najchętniej i najczęściej stosowanym sposobem aplikacji API są podawane doustnie stałe formy leku, tzn. tabletki i kapsułki. Te zaś można podzielić na postacie o niemodyfikowanej i modyfikowanej szybkości uwalniania API. Odpowiednie tempo uwalniania

z doustnej postaci leku ma zasadnicze znaczenie w terapii, ponieważ determinuje zarówno stopień wchłaniania, jak i dostępność biologiczną, a w efekcie czas działania leku [7]. Stąd też najwięcej innowacji i udoskonaleń technologicznych dotyczy właśnie modyfikacji fazy uwalniania. Spośród nowatorskich stałych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu na szczególną uwagę zasługują systemy wielokompartментowe inaczej wielozbiornikowe (ang. *multiparticulate systems*) [18, 19]. Ich cechą charakterystyczną jest podział dawki substancji aktywnej na wiele podjednostek zwanych peletkami, które najczęściej są zamykane w kapsułkach lub, po dodaniu odpowiednich substancji pomocniczych, kompresowane w tabletkę [20]. To właśnie skład peletek oraz metoda ich wytwarzania determinują szybkość uwalniania API. Tym samym jest to ogromne wyzwanie dla szeroko rozumianej inżynierii materiałowej, której dynamiczny rozwój umożliwia tworzenie nowoczesnych materiałów o pożądanych właściwościach mogących służyć jako nośniki. Niewątpliwą zaletą systemów wielokompartментowych jest duża elastyczność w konstruowaniu form leku o pożądanym profilu uwalniania poprzez możliwość łączenia peletek charakteryzujących się różną szybkością uwalniania. Atutem tej formy aplikacyjnej jest również minimalne ryzyko przedawkowania leku nawet po uszkodzeniu spójności kapsułki lub tabletki w wyniku rozgryzienia [7].

Wobec zaprezentowanych zalet systemów wielokompartментowych, nie dziwi fakt coraz częściej podejmowanych prób wykorzystania ich jako formy aplikacyjnej substancji aktywnych z grupy NLPZ [21]. Ciekawym rozwiązaniem wydaje się być zastosowanie kompozytów w formie kulistych ziaren jako nośników wybranych NLPZ. W związku z powyższym, zasadniczym celem naukowym przedstawionej rozprawy habilitacyjnej było opracowanie metody syntezy nowych kompozytów polimerowo-krzemionkowych w oparciu o różne matryce polimerowe i prekursorzy żelu krzemionkowego, charakterystyka ich właściwości fizykochemicznych oraz ocena ich przydatności do tworzenia systemów o modyfikowanym tempie uwalniania substancji aktywnych z grupy NLPZ. Z uwagi na fakt, że otrzymane kompozyty, podobnie jak zastosowane matryce polimerowe, mają formę kulistych ziaren, należy się spodziewać, że optymalizacja procesu ich wytwarzania pozwoli opracować nowe doustne stałe systemy wielokompartментowe o modyfikowanym uwalnianiu. Ważnym argumentem przemawiającym za podjęciem proponowanej tematyki jest fakt, że wpisuje się ona w Krajowe Inteligentne Specjalizacje (KIS 1. Technologie Inżynierii Medycznej, w tym Biotechnologie Medyczne oraz KIS 3. Wytwarzanie Produktów Leczniczych).

Wyniki badań zaprezentowane w pracach stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego mają również bardzo istotny aspekt poznawczy. Pomimo faktu, że zagadnienie mieszania się fazy polimerowej z fazą tlenkową SiO_2 było dotychczas tematem wielu opracowań naukowych [22-24], to proces wytwarzania sieci żelu krzemionkowego z prekursora wprowadzonego do wnętrza usieciowanego polimeru i poddanego działaniu katalizatorów dostarczonych w formie gazowej nie był dotąd przedmiotem badań. Z uwagi na dużą ilość pojawiających się nowych materiałów kompozytowych zawierających fazę krzemionkową o różnym przeznaczeniu, ich przydatność do wybranego zadania można ocenić jedynie na podstawie szczegółowej charakterystyki. W związku z tym, obok badań eksperymentalnych przeprowadzono

dla wybranych układów obliczenia kwantowochemiczne, które pozwoliły zaproponować rozszerzoną interpretację uzyskanych wyników, a która wychodzi poza utarte schematy.

4 C2) Osiągnięte wyniki wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

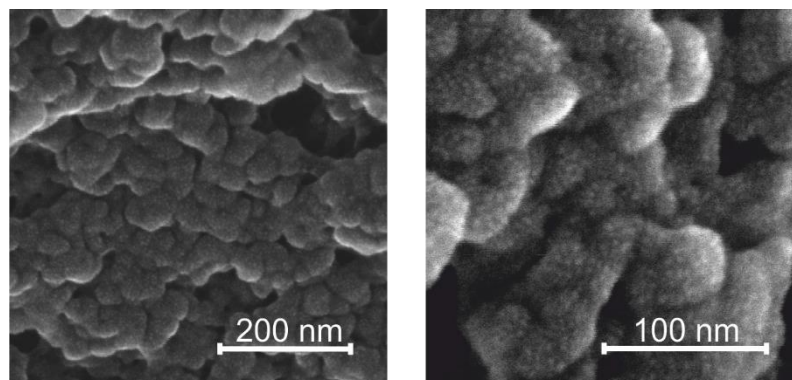
Materiały kompozytowe uzyskuje się w wyniku połączenia co najmniej dwóch składników o odmiennych właściwościach chemicznych i/lub strukturalnych. Dzięki odpowiedniemu łączeniu właściwie zaprojektowanych substratów możliwe jest otrzymanie kompozytów o unikatowych cechach. Materiały takie zrewolucjonizowały współczesny świat i nadal są przedmiotem intensywnych badań zarówno w obszarze ich pozyskiwania, jak i charakterystyki.

Ciekawą grupę kompozytów stanowią materiały polimerowe z dodatkiem krzemionki. Grupa ta jest obszerna ze względu na szeroką gamę składników, które mogą zostać wykorzystane w procesie ich produkcji, jak i różnorodność metod ich pozyskiwania i obejmuje szereg materiałów o bardzo zróżnicowanych właściwościach. Jednym z przykładów tego typu kompozytów jest materiał uzyskany w wyniku osadzenia żelu krzemionkowego w matrycy polimerowej. Do uzyskania tego materiału wykorzystano procedurę nowo opracowaną we współpracy z prof. dr hab. Jackiem Goworkiem (z moim współudziałem) [25-27]. Wymaga ona zastosowania porowatego polimeru jako matrycy organicznej, do której wprowadzany jest wybrany prekursor tlenu. Wykorzystuje się przy tym zdolność matrycy do pęcznienia. Nanocząstki SiO₂ wytwarzane są *in situ* we wnętrzu matrycy w wyniku transformacji prekursora po zanurzeniu układu do roztworu wodnego o odpowiednim pH.

Nowo otrzymane kompozyty polimerowo-krzemionkowe okazały się być niezwykle interesujące z punktu widzenia możliwości wytworzenia nowego typu nośników leków. Wynika to z faktu, że osadzona faza nieorganiczna, bez względu na rodzaj zastosowanego katalizatora, występuje w kompozycie w postaci amorficznego żelu krzemionkowego (dla uproszczenia nazywanego dalej krzemionką) [26-28]. Jak wiadomo jest on nietoksyczny i biokompatybilny w stosunku do ludzkich tkanek, a zatem może być z powodzeniem stosowany jako stały nośnik dla różnych substancji leczniczych [29-35].

W pracy [H1] zaprezentowano po raz pierwszy koncepcję syntezy kompozytu typu polimer-API-krzemionka z wykorzystaniem porowatego polimeru odgrywającego jednocześnie rolę matrycy do osadzenia SiO₂ i magazynu substancji aktywnej. W pracy tej jako matrycę wykorzystano handlowo dostępny, niejonowy, usieciowany polimer Amberlite XAD7HP (XAD7). Otrzymywany jest on z estrów akrylowych i w związku z tym wykazuje umiarkowanie polarny charakter. Dlatego też z powodzeniem może być stosowany jako specyficzny sorbent w procesie oczyszczania enzymów bądź rozdzielania substancji aktywnych, m.in. antybiotyków [36]. Polimer ten występuje w postaci białych, kulistych ziaren o średnicy od 0,1 do 1,5 mm, które są odporne na działanie zarówno czynników chemicznych (nie rozpuszczalne w rozpuszczalnikach nieorganicznych [26, 37] i organicznych [38]), jak i czynników fizycznych (odporny na działanie umiarkowanej temperatury i ciśnienia). Charakterystyczną cechą tego sorbentu jest obecność w obrębie fazy polimerowej wolnych przestrzeni (porów) o różnych rozmiarach. Według doniesień

literaturowych ziarna porowatego polimeru zbudowane są z nieregularnie połączonych agregatów mikrosfer i samych mikrosfer, te ostatnie zaś zbudowane są z jeszcze mniejszych cząstek zwanych nukleami [39]. Obrazowanie przeprowadzone za pomocą skaningowego mikroskopu elektronowego (SEM, ang. *Scanning Electron Microscope*) na suchych ziarnach polimeru XAD7 potwierdziło złożoną budowę wewnętrzną tego sorbentu (rys. 1).



Rys. 1. Mikrografie SEM wnętrza ziarna polimeru XAD7 w różnym powiększeniu [H1]

Istotną cechą sorbentów polimerowych jest ich zdolność do pęcznienia na skutek wchłaniania cieczy bądź gazu. Cecha ta jest niezwykle użyteczna w procesach zarówno immobilizacji enzymów, [40, 41], jak i wprowadzania innych substancji aktywnych do wnętrza ziaren polimeru. Właśnie zdolność XAD7 do pęcznienia w rozpuszczalnikach wykorzystano z powodzeniem jako metodę do wprowadzenia modelowej substancji aktywnej, tj. naproksenu (INN) do ziaren polimeru [H1]. Roztwór naproksenu w bezwodnym etanolu dodano do suchych ziaren polimeru, przy czym ilość roztworu została dobrana w taki sposób, aby została w całości wchłonięta przez sorbent. Po usunięciu rozpuszczalnika w procesie łagodnego suszenia otrzymano stałą dyspersję naproksenu w polimerze (P-INN), do której z kolei wprowadzono (także na drodze pęcznienia) prekursor żelu krzemionkowego, tj. ortokrzmian tetraetylu (powszechnie znany pod nazwą tetraetoksylian, TEOS). W wyniku transformacji TEOS-u, w obecności wodnego roztworu kwasu, we wnętrzu ziaren stałej dyspersji naproksenu wytworzył się żel krzemionkowy. Powstały materiał to trójskładnikowy kompozyt typu polimer-naprosen-krzemionka (P-INN-SiO₂) [H1].

Ziarna P-INN poddano obrazowaniu mikroskopowemu i w oparciu o uzyskane mikrografie SEM stwierdzono, że na skutek przeprowadzonej modyfikacji struktura wewnętrzna polimeru uległa rozluźnieniu [H1]. Na taki charakter zmian struktury wskazują także zmiany wartości parametrów charakteryzujących porowatość wyznaczone za pomocą niskotemperaturowej (-196°C) adsorpcji/desorpcji azotu. Należą do nich powierzchnia właściwa (S_{BET} , obliczona w oparciu o równanie BET [2]), całkowita objętość porów (V_p), średnica porów (D_p) i rozkład wielkości porów względem ich średnicy (PSD, ang. *Pore Size Distribution*) obliczony używając algorytmu BJH (ang. *Barret–Joyner–Halenda*) [1] z desorpcyjnej gałęzi izoterm. Wprowadzenie naproksenu do wnętrza ziaren XAD7 powoduje nieznaczny wzrost (~5%) S_{BET} oraz znaczący wzrost (~56%) V_p . Ponadto wynikające ze znacznej zmiany kształtu izoterm adsorpcji i desorpcji N₂ przesunięcie położenia maksimum PSD wskazuje na głęboką reorganizację struktury wewnętrznej

i w konsekwencji pojawienie się dużych mezoporów o $D_p \approx 18$ nm. Zupełnie inny obraz uzyskano dla kompozytu P-INN-SiO₂. Tu z kolei struktura wewnętrzna wydaje się być znacznie ściślej upakowana nawet w porównaniu do wyjściowego polimeru. Najbardziej prawdopodobną przyczyną tej sytuacji jest pojawienie się nanocząstek żelu krzemionkowego. Ich obecność, jak i ich stosunkowo homogeniczny rozkład we wnętrzu ziaren kompozytu potwierdza analiza mikroskopowa wykonana przy użyciu SEM wyposażonego w energodispersyjny spektrometr promieniowania rentgenowskiego (EDS, ang. *Energy Dispersive X-ray Spectroscopy*).

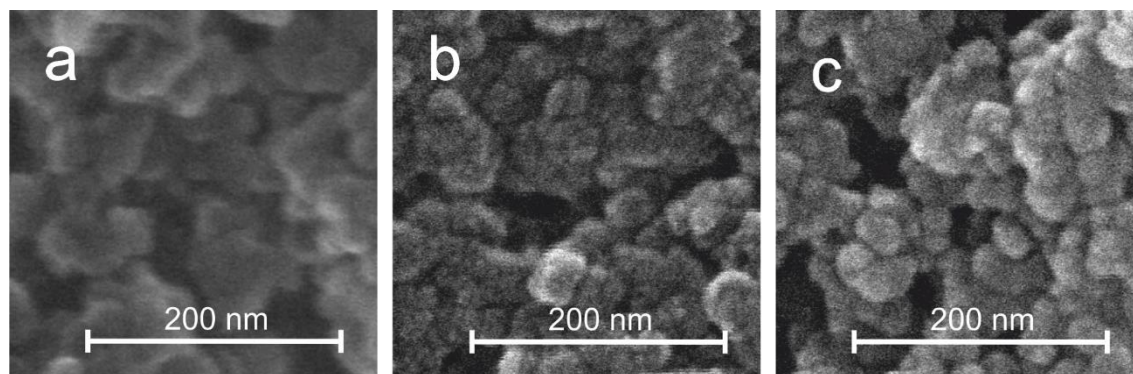
Układy zawierające naproksen przebadano pod kątem efektywności i szybkości jego desorpcji [H1]. Pomiary przeprowadzono w różnych temperaturach dla dwóch roztworów akceptorowych różniących się znacząco siłą jonową. Wyniki testów wskazują jednoznacznie, że desorpcja naproksenu z P-INN przebiega bardzo wolno i niecałkowicie bez względu na zastosowane medium i jego temperaturę. Przy czym zarówno wydajność, jak i tempo uwalniania są większe w przypadku roztworu symulującego osocze (SBF ang. *Simulated Body Fluid*), tj. roztworu o dużej sile jonowej. Wprowadzenie żelu krzemionkowego do P-INN powoduje dalsze spowolnienie tempa desorpcji naproksenu oraz obniża efektywność tego procesu. Jest to szczególnie wyraźne w przypadku zastosowania roztworu o niższej sile jonowej, w którym przez pierwsze 4 godziny nie odnotowano desorpcji naproksenu. Uwalnianie naproksenu do SBF z P-INN-SiO₂ ma zbliżony przebieg do jego desorpcji z P-INN, przy czym wydajność tego procesu jest niższa.

Wyniki badań zaprezentowane w pracy [H1] wskazują jednoznacznie, że możliwe jest osadzenie nanocząstek SiO₂ w polimerze z wprowadzoną wcześniej substancją aktywną. Wytworzona w kompozycie faza nieorganiczna pełni rolę efektywnej bariery dyfuzyjnej, która obniża zarówno szybkość, jak i wydajność desorpcji testowego farmaceutyku. W przytoczonej pracy wykazano, że opracowana koncepcja wytwarzania kompozytu typu polimer-API-krzemionka i zastosowania go jako nośnika dla substancji aktywnej jest słuszna i może stanowić ciekawą alternatywę dla już istniejących rozwiązań. Niemniej jednak dobór składników kompozytu, jak i proces jego wytwarzania wymaga dalszej optymalizacji tak, aby możliwe było jego szersze zastosowanie.

Przedstawiony w pracy [H1] sposób wytwarzania SiO₂ w układzie polimer-naproksen nie sprawia większych trudności, ze względu na fakt, że naproksen jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie (15,9 mg/L w 25°C [42]). Jest to istotne, gdyż transformacja prekursora w fazę nieorganiczną zachodzi w wyniku zanurzenia spęczniałych w TEOS-ie ziaren P-INN w roztworze HCl. Wydaje się, że proces ten zachodzi we wnętrzu P-INN stosunkowo szybko, a ilość uwalnianego w procesie etanolu jest zbyt mała, aby znacząco podwyższyć rozpuszczalność naproksenu w badanym układzie. Świadczy o tym zanedbywalnie mała różnica pomiędzy ilością naproksenu znajdującego się w kompozycie trójskładnikowym, a ilością wprowadzaną do polimeru. Z drugiej jednak strony zastosowanie opisanej metody wytwarzania *in situ* żelu krzemionkowego w układzie polimer-API nie przyniesie pożądanego skutku w przypadku zastosowania API o znacznie większej rozpuszczalności w wodzie.

Mając na uwadze powyższe wnioski, w kolejnej z prac [H2] włączonej do cyklu habilitacyjnego podjęto próbę optymalizacji procesu syntezy kompozytów trójskładnikowych w zakresie sposobu wytwarzania żelu krzemionkowego w układzie polimer-API. Zaproponowano w tym celu nigdy dotąd nieopisywaną w literaturze syntezę kompozytu typu polimer-API-krzemionka z wykorzystaniem innowacyjnej metody opartej na dostarczeniu katalizatora w fazie gazowej. Jego obecność jest niezbędna do inicjacji procesu transformacji prekursora krzemionki. Podobnie jak poprzednio na magazyn substancji aktywnej wybrano polimer XAD7, natomiast rolę substancji aktywnej pełnił popularny kwas acetylosalicylowy (ASA, ang. *acetylsalicylic acid*), znany powszechnie pod nazwą aspiryna. W odróżnieniu od naproksenu aspiryna jest niemal 300-krotnie lepiej rozpuszczalna w wodzie [43], ale również dość dobrze rozpuszcza się w alkoholu [44]. Właśnie z roztworu etanolowego została ona wprowadzona do wnętrza ziaren polimeru na drodze ich pęcznienia. Po usunięciu alkoholu suche ziarna stałej dyspersji aspiryny w XAD7 (P-ASA) nasączono TEOS-em, a następnie wymuszono jego transformację z wytworzeniem żelu krzemionkowego w dwojaki sposób. W pierwszej kolejności zastosowano klasyczną metodę hydrolizy i polikondensacji w roztworze wodnym kwasu solnego, poprzez zanurzenie w nim ziaren P-ASA nasączonych TEOS-em. W ten sposób uzyskano kompozyt typu polimer-aspiryna-krzemionka (P-ASA-S). Jednak w układach z aspiryną kluczowym utrudnieniem podczas syntezy kompozytu jest nie tylko jej możliwa deestryfikacja, ale także desorpcja z ziaren P-ASA nasączonych TEOS-em w trakcie ich przebywania w roztworze. Właśnie brak kontroli nad postacią i ilością ASA pozostałego w układzie był inspiracją do poszukiwania nowego sposobu inicjacji procesu hydrolizy prekursora. W rezultacie w pracy [H2] zaprezentowano po raz pierwszy możliwość wytworzenia *in situ* żelu krzemionkowego wskutek hydrolizy i polikondensacji TEOS-u wprowadzonego do stałej dyspersji aspiryny w obecności katalizatora będącego w fazie gazowej, tj. w obecności mieszaniny par wytworzonych w temperaturze pokojowej nad roztworem wodnym HCl. Otrzymany materiał jest również trójskładnikowym kompozytem typu polimer-aspiryna-krzemionka (P-ASA-V).

Wyniki badań nad P-ASA zamieszczone w pracy [H2] wskazują, że już wprowadzenie aspiryny do XAD7 (podobnie jak naproksenu) jest przyczyną drastycznej zmiany kształtu izoterm sorpcji N₂ oraz odpowiadającej im krzywej PSD. Zmiany te świadczą o reorganizacji masy polimerowej i rozluźnieniu struktury co potwierdza pojawienie się dużych mezoporów. Natomiast, obecność mniejszych niezapełnionych porów wskazuje, że cząsteczki leku osadzone są najprawdopodobniej pomiędzy mikrosferami, z których zbudowane są ziarna polimeru. W pracy [H2] postawiono również tezę opartą na wcześniejszych doniesieniach literaturowych [45] i [H1], że cząsteczki aspiryny są równomiernie rozproszone w matrycy polimerowej. Porównanie danych przedstawionych w pracy [H1] i [H2] pozwala stwierdzić, że osadzenie różnych substancji aktywnych w podobnej ilości w sorbencie polimerowym XAD7, skutkuje podobnymi zmianami w strukturze wewnętrznej układu polimer-API (rys. 2a). Z kolei osadzenie żelu krzemionkowego w układzie polimer-API, niezależnie od zastosowanej metody, prowadzi do głębokich zmian struktury, które są dość wyraźnie widoczne na zamieszczonych poniżej mikrografiach SEM (rys. 2b i 2c).

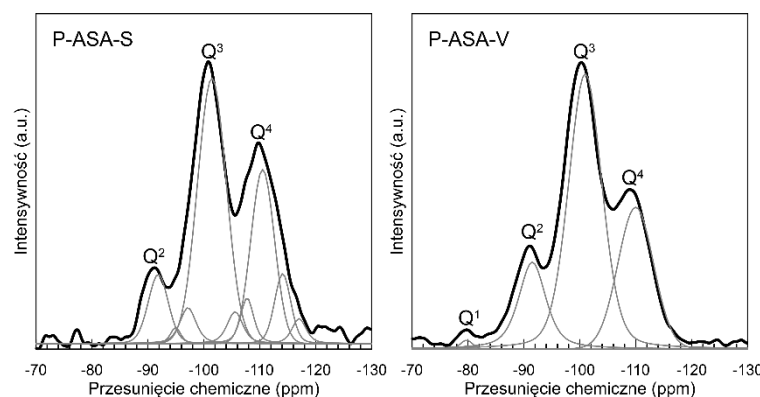


Rys. 2. Mikrografie SEM wnętrza ziarna (a) P-ASA oraz kompozytów (b) P-ASA-S i (c) P-ASA-V [H2]

Można przyjąć, że w roztworze katalizatora proces hydrolizy TEOS-u, a następnie polikondensacji powstałych produktów prowadzi do wytworzenia kulistych nanocząstek SiO_2 . Świadczą o tym zarówno mikrografie SEM (rys. 2b), jak i kształt izotermi sorpcji N_2 [H2] z histerezą typu H2 [46]. Rozkład PSD (uzyskany z gałęzi desorpcyjnej izotermi) jest stosunkowo wąski i symetryczny z maksimum pików położonym przy ~ 4 nm [H2]. Najprawdopodobniej wynika to z obecności w kompozycie mezoporów w kształcie tzw. „ink-bottle” bądź o połączonym systemie wolnych przestrzeni występujących pomiędzy sferycznie ukształtowanymi elementami ciała stałego, tj. nanocząstkami SiO_2 . Powstawanie kulistych nanocząstek SiO_2 w roztworze o niskim pH jest zgodne z doniesieniami literaturowymi [47], a powstawanie tego typu struktur w przestrzennie ograniczonej sieci polimeru wnioskowano już wcześniej [28].

Zmiany wartości parametrów charakteryzujących porowatość oraz mikrografie SEM kompozytu P-ASA-V wskazują, że powstała krzemionka ma inną strukturę i alternatywnie powstała w innym miejscu układu polimer-API [H2]. Nowo utworzona faza SiO_2 przyczynia się do znacznego obniżenia wielkości V_p i S_{BET} w stosunku do materiałów wyjściowych (redukcja S_{BET} o ponad 70% w stosunku do XAD7 i $\sim 33\%$ od S_{BET} względem P-ASA-S). Natomiast krzywa PSD dla P-ASA-V wskazuje na obecność mezoporów (o maksimum PSD odpowiadającym średnicy porów około 30 nm), które cechuje duża niejednorodność rozmiarów.

Głównej przyczyny tak znaczących różnic między kompozytami, należy upatrywać w zastosowanych warunkach syntezy [H2]. Najprawdopodobniej katalizator będący w fazie gazowej działa jedynie w ograniczonym stopniu, stąd inicjacja procesów hydrolizy i kondensacji oraz ich przebieg odbywają się w innym tempie niż w roztworze. Być może zastosowane warunki sprzyjają powstawaniu różnych rodzajów krzemionkowych blokad, a wręcz zamkniętych porów w strukturze kompozytu. Można też domniemywać, że te szczególne warunki syntezy faworyzują wytworzenie specyficznej membrany składającej się z bardzo drobnych nanocząstek SiO_2 (drobniejszych niż w kompozycie uzyskanym w roztworze), silnie przylegających do siebie i do powierzchni porów polimeru. Hipotezę tę wydają się potwierdzać wyniki uzyskane przy zastosowaniu spektroskopii ^{29}Si NMR, bowiem wskazują one na istnienie różnic w strukturze molekularnej wytworzonych nanocząstek żelu krzemionkowego w kompozytach (rys. 3).



Rys. 3. Widma ^{29}Si NMR kompozytów P-ASA-S i P-ASA-V [H2]

Zaprezentowane widma ^{29}Si NMR jednoznacznie wskazują na wytworzenie fazy krzemionkowej w układzie polimer-API z wykorzystaniem katalizatora dostarczonego w fazie gazowej (Rys. 3). Stosunek sumy liczb grup silanolowych do liczby mostków siloksanowych utworzonych podczas kondensacji tych grup, tj. $(Q^2+Q^3)/Q^4$ jest większy dla kompozytu P-ASA-V niż dla kompozytu P-ASA-S. Wskazuje to na mniejszą kondensację powierzchniowych grup silanolowych i szkieletu krzemionkowego P-ASA-V, a tym samym sugeruje, że zewnętrzna powierzchnia żelu krzemionkowego jest wysoce rozwinięta i najprawdopodobniej występuje w postaci wysokodyspergowanych nanocząstek [H2]. O niższym poziomie kondensacji szkieletu krzemionkowego świadczy także obecność pasma Q^1 . Wskazuje ono na znaczny udział w sieci krzemionki atomów krzemu mających w swoim otoczeniu trzy grupy silanolowe, tj. $\text{Si}(\text{OSi})_1(\text{OH})_3$. Sytuacja taka ma miejsce np. dla atomów krzemu będących na końcach łańcuchów budujących sieć.

Szczególnie interesującym zagadnieniem w przypadku omawianych próbek jest kinetyka procesu desorpcji testowego farmaceutyku. Zależy ona zarówno od rozpuszczalności API w roztworach wodnych, jak również od obecności fazy krzemionkowej i jej struktury. Wnioski takie płyną z analizy krzywych uwalniania aspiryny z badanych układów [H2]. Jak wynika z pomiarów, efektywność desorpcji aspiryny z P-ASA nie jest całkowita i osiąga poziom $\sim 68\%$ w temperaturze pokojowej, a dopiero po podgrzaniu układu sięga 100%. Z drugiej jednak strony efektywność tego procesu jest ponad 10-krotnie większa w porównaniu do analogicznego układu z naproksenem [H1]. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem niskiej skuteczności desorpcji aspiryny w temperaturze pokojowej jest niewielka zdolność do pęcznienia i rozszerzania się sieci porów polimeru w takich warunkach. W konsekwencji cząsteczki rozpuszczalnika mają ograniczoną możliwość penetracji wnętrza ziaren matrycy, podczas gdy cząsteczki leku są odizolowane od otoczenia i nie mogą swobodnie dyfundować z ich wnętrza. Może to świadczyć o obecności przewężeń w strukturze wewnętrznej polimeru. Podgrzanie płynu akceptorowego do 36°C skutkuje gwałtowną desorpcją leku i prawie 80% ASA uwalnia się w ciągu pierwszej godziny. Ma to związek m.in. ze znacznie łatwiejszym rozszerzaniem się sieci polimeru w podwyższonej temperaturze i w konsekwencji, ułatwioną dyfuzję cząsteczek rozpuszczalnika i leku do i z matrycy polimerowej. Wprowadzenie SiO_2 do P-ASA w dużym stopniu modyfikuje

tempo uwalniania aspiryny [H2]. Przede wszystkim drastycznie obniża początkową ilość desorbowanego leku. Jest to szczególnie wyraźne w niższej temperaturze, w której przez około 50 minut proces uwalniania substancji z obu kompozytów trójskładnikowych w zasadzie nie zachodzi. Interesujący jest fakt, że obecność SiO₂ wpływa na efektywność uwalniania leku jedynie w temperaturze pokojowej. Podgrzanie płynu akceptorowego nie tylko przyspiesza desorpcję i zmienia przebieg krzywych uwalniania, ale także pozwala osiągnąć całkowitą desorpcję ASA. Bez względu na temperaturę w jakiej badano proces desorpcji aspiryny, jej szybkość jest mniejsza w przypadku kompozytu P-ASA-V.

Różnice w szybkości desorpcji leku pomiędzy układem polimer-API, a układami wzbogaconymi krzemionką można powiązać także ze zmianą charakteru chemicznego kompozytu. Pomimo że wpływ obecności krzemionki na szybkość uwalniania substancji aktywnych z systemów typu polimer-krzemionka był już tematem kilku opracowań [48, 49], to opinie na ten temat nadal są podzielone. Stąd racjonalnym wydaje się przyjąć, że na szybkość uwalniania leku istotny wpływ mają specyficzne oddziaływania między jego cząsteczkami i wszystkimi składnikami budującymi kompozyt. Z drugiej strony z przeprowadzonych pomiarów jasno wynika, że sposób wytworzenia SiO₂ ma istotny wpływ na proces desorpcji. Najprawdopodobniej spowolniony i mniej efektywny proces desorpcji aspiryny z kompozytu uzyskanego w parach katalizatora ma związek ze strukturą wytworzonej fazy krzemionkowej, która wydaje się być specyficzną membraną zbudowaną z bardzo drobnych, silnie przylegających cząstek. Ponadto szybkość desorpcji może także zależeć od ilości wytworzonej krzemionki, bowiem w przypadku kompozytów wytworzonych nowo zaproponowaną metodą (P-ASA-V), zawartość SiO₂ przekracza 37% w stosunku do całkowitej masy kompozytu. Natomiast krzemionka stanowi jedynie ok. 28% masy kompozytu P-ASA-S [H2].

Zaprezentowane w pracy [H2] wyniki badań potwierdzają, że modyfikacja układu polimer-API poprzez osadzenie SiO₂ metodą opartą na transformacji prekursora w obecności katalizatora będącego w fazie gazowej (dalej zwana „metodą transformacji w parach”) jest atrakcyjna, gdyż umożliwia osiągnięcie pożądanego profilu uwalniania leku z trójskładnikowego kompozytu. Szczególnie ważną zaletą zaproponowanej metody jest środowisko w jakim odbywa się hydroliza i kondensacja prekursora żelu krzemionkowego, a które uniemożliwia niekontrolowaną desorpcję leku w trakcie osadzania fazy krzemionkowej. Dodatkowym atutem jest możliwość kontrolowania wybranych warunków procesu. Tym samym można przyjąć, że zaprezentowana idea tworzenia kompozytów typu polimer-API-krzemionka jest obiecująca, a sam kompozyt jest interesującym materiałem wyjściowym do stworzenia nośnika substancji aktywnych z grupy NLPZ. Oczywiście należy mieć świadomość, że konieczna jest odpowiednia optymalizacja parametrów procesu wytwarzania takich kompozytów, które muszą być dostosowane do wybranej substancji aktywnej. Przykładowo aspiryna jest wymagającym obiektem badań prowadzonych w środowisku wodnym, z uwagi na możliwość jej hydrolizy z utworzeniem kwasu salicylowego [50].

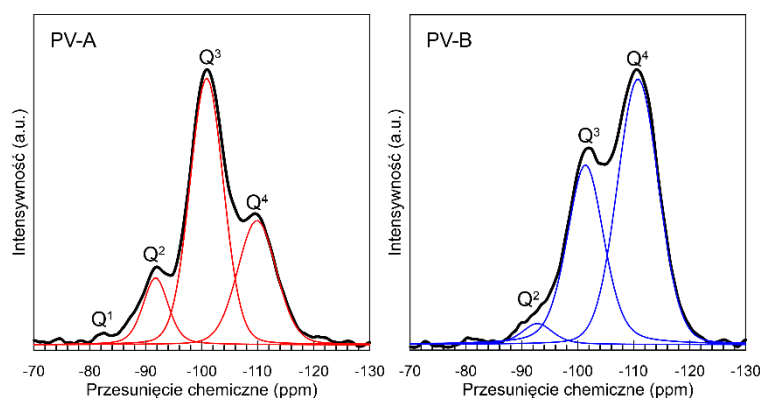
Możliwość wytworzenia w bardzo łagodnych warunkach tak złożonego kompozytu jak ten zaprezentowany powyżej, było punktem wyjścia do przeprowadzenia dalszych, bardziej szczegółowych badań nad formowaniem się sieci krzemionkowej w niesztynym, ograniczonym przestrzennie ośrodku porowatym jakim jest XAD7 [H3] i [H4]. Do tego celu użyto dwóch

prekursorów, tj. TEOS-u [H3] oraz etylotrietoksylanu (ETEOS-u, ang. *ethyltriethoxysilane*; trójfunkcyjny prekursor krzemooorganiczny, w którym występuje niehydrolizujące wiązanie Si-C) [H4]. Hydroliza i polikondensacja TEOS-u prowadzi do wytworzenia nieorganicznej sieci typu $n(\text{SiO}_2)$, natomiast ETEOS-u do wytworzenia rozmaitych struktur polietylosilseskwioksanu (PSQ) [51, 52], czyli układu o wzorze ogólnym $(\text{C}_2\text{H}_5\text{-SiO}_{1,5})_n$. Produktem hydrolizy obu wybranych prekursorów jest etanol, stosunkowo łagodny rozpuszczalnik organiczny. Wybór TEOS-u wynika z faktu, że jest on jednym z najpopularniejszych prekursorów żelu krzemionkowego, dobrze przebadanym i stosowanym w syntezie szerokiej gamy materiałów, np. kompozytów typu faza organiczna-SiO₂ oraz wysokoporowatych materiałów krzemionkowych o uporządkowanej strukturze porów, w tym SBA-15 [53], MCM-41 [54, 55] itd., o różnym przeznaczeniu. Wiele materiałów zsyntezowanych przy użyciu TEOS-u może być z powodzeniem wykorzystywane w sektorze farmaceutycznym, medycznym lub kosmetycznym [29, 56] z uwagi na ich nietoksyczność i biokompatybilność. Drugi z prekursorów jest znacznie mniej popularny, a materiały otrzymane z jego użyciem mają specyficzne właściwości fizykochemiczne, wynikające z ich budowy. Są to bowiem materiały, w których w nieorganicznej krzemotlenowej sieci obecne są grupy etylowe, będące przyczyną jej hydrofobizacji. Co więcej, stopień usieciowania tych materiałów jest niższy w porównaniu do większości niemodyfikowanych żeli krzemionkowych, dzięki czemu powstała sieć jest mniej sztywna. Polietylosilseskwioksan zyskuje coraz większą popularność, m.in. jako składnik produktów do pielęgnacji skóry, ale także pudrów do twarzy i szminek [57].

Wpływ parametrów prowadzenia procesu transformacji zarówno tetraalkoksylanów, jak i organopodstawionych trialkoksylanów na strukturę molekularną i właściwości otrzymanych materiałów, był już tematem wielu opracowań naukowych [47, 52, 58]. W oparciu o nie można przyjąć, że jedną z kluczowych zmiennych jest pH mieszaniny reakcyjnej, a więc obecność jonów, które pełnią rolę katalizatora, odpowiednio kwasowego (np. HCl) lub zasadowego (np. NH₄OH). Wpływają one na mechanizm reakcji poprzez wytworzenie różnych produktów reakcji hydrolizy prekursora, a w konsekwencji odmienny przebieg reakcji kondensacji. Efektem tego są różnice w strukturze molekularnej końcowego produktu. Natomiast zanedbywalnie małe zmiany w porowatości XAD7 wystawionego na działanie mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl lub NH₃ [H4] wskazują, że jest on odporny na ich działanie. Tym samym XAD7 jest odpowiednim materiałem do prowadzenia badań nad formowaniem się sieci żelu krzemionkowego w różnych warunkach pH. W pracach [H3] i [H4] przedstawiono wyniki badań nad kompozytami uzyskanymi poprzez utworzenie *in situ* w XAD7 żelu krzemionkowego [H3] i polietylosilseskwioksanu [H4] w obecności mieszaniny par wytworzonych w temperaturze pokojowej nad roztworem wodnym HCl (katalizator kwasowy; A) lub/i roztworem wodnym NH₃ (katalizator zasadowy; B).

W oparciu o wyniki badań zawarte w pracy [H3] należy stwierdzić, że bez względu na rodzaj użytego katalizatora kompozyty zachowują kulistą formę matrycy, a zastosowana metoda syntezy pozwala otrzymać materiały o wysokiej, bo ~38% zawartości żelu krzemionkowego. W obu przypadkach osadzenie SiO₂ powoduje spadek wielkości powierzchni właściwej i objętości porów w stosunku do niemodyfikowanego XAD7, z tą różnicą, że dla kompozytu uzyskanego w obecności

katalizatora kwasowego (PV-A) spadek S_{BET} sięga 73%, natomiast dla zasadowego (PV-B) jedynie 23%. Obydwa kompozyty charakteryzują się szerokim rozkładem wielkości porów. Zarówno kształt ich PSD, jak i izoterm adsorpcji/desorpcji azotu są podobne. Największe różnice pomiędzy kompozytami dotyczą budowy sieci żelu krzemionkowego na poziomie molekularnym, na co wskazują analizy wykonane przy użyciu spektroskopii ^{29}Si NMR i Ramana oraz transmisyjnego mikroskopu elektronowego (TEM, ang. *Transmission Electron Microscope*). Widma ^{29}Si NMR przedstawione na rysunku 4 ilustrują odmienne proporcje ugrupowań Q^1 – Q^4 występujących w skondensowanej trójwymiarowej sieci żelu krzemionkowego osadzonego w matrycy polimerowej w obecności katalizatora kwasowego (PV-A) i zasadowego (PV-B).



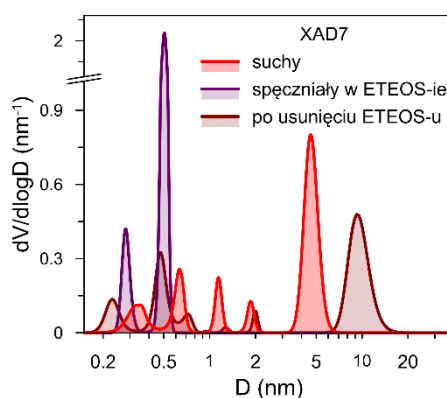
Rys. 4. Widma ^{29}Si NMR kompozytu kwasowego PV-A i zasadowego PV-B [H3]

Analiza zaprezentowanych na rysunku 4 widm wraz z widmami Ramana [H3] prowadzi do wniosku, że sieć molekularna SiO_2 osadzona w kompozycie PV-A ma znacznie niższy stopień kondensacji i luźniejszą strukturę w porównaniu do sieci SiO_2 obecnej w kompozycie PV-B, a podobna jest do SiO_2 osadzonej w P-ASA-V [H2]. Żel krzemionkowy w PV-A zbudowany jest najprawdopodobniej z dużej ilości małych, luźno połączonych nanocząstek, na powierzchni których obecne są grupy silanolowe, które z łatwością mogą zatrzymywać duże ilości cząsteczek wody. Ponadto w sieci występują duże pierścienie siloksanowe (obok pewnej ilości pierścieni 4 i 6-członowych) oraz łańcuchy SiO_2 . Obecność takich właśnie struktur wydaje się potwierdzać analiza TEM [H3]. W świetle informacji o budowie molekularnej SiO_2 osadzonej w kompozycie kwasowym, nie dziwi ogromna redukcja powierzchni właściwej tego kompozytu w stosunku do XAD7. W odróżnieniu od sieci SiO_2 w PV-A sieć molekularną SiO_2 w PV-B tworzą głównie 4 i 6-członowe pierścienie siloksanowe. Ponadto, dominujący udział pasma Q^4 na widmie ^{29}Si NMR (rys. 4) świadczy o istnieniu dobrze rozwiniętej trójwymiarowej sieci żelu krzemionkowego, zbudowanego z większych niż w przypadku PV-A, i wysoko skondensowanych nanocząstek krzemionki.

W pracy [H3] zawarto również wyniki badań dla żeli krzemionkowych uzyskanych w wyniku wysokotemperaturowej obróbki kompozytów. Pozostają one jednak poza głównym nurtem moich zainteresowań. Warto jedynie nadmienić, że po usunięciu fazy organicznej oba adsorbenty krzemionkowe zachowują kulistą morfologię kompozytu. Różnice na poziomie struktury

molekularnej ulegają z lekka zatarciu, chociaż sieć żelu krzemionkowego pozyskanego z PV-B nadal wykazuje znacznie większy udział mostków siloksanowych w porównaniu do pozostałych ugrupowań, co świadczy o wysokim stopniu kondensacji tego żelu w porównaniu do SiO₂ pozyskanego z PV-A. Interesującym jest fakt, że po usunięciu fazy organicznej wielkość powierzchni właściwej żelu krzemionkowego uzyskanego z PV-A wzrasta i jest porównywalna z S_{BET} niemodyfikowanej matrycy XAD7. Natomiast wielkość S_{BET} żelu otrzymanego z PV-B maleje niemal o połowę w stosunku do wyjściowego kompozytu. Oba żele różnią się też znacząco wielkością porów określonych w oparciu o PSD.

Syntezę kompozytów typu XAD7-polietylosilsekwioxan (XAD7-PSQ) zaprezentowanych w pracy [H4] poprzedza spęcznianie matrycy polimerowej w ETEOS-ie. Dlatego analizie poddano porowatość uzyskanego w ten sposób układu przy zastosowaniu spektroskopii czasów życia pozytonów (PALS, ang. *Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy*). Ze względu na specyfikę metody, w której próbnikiem jest orto-pozyt [59, 60], a która pozwala badać zarówno otwarte, jak i zamknięte wolne przestrzenie w materii skondensowanej, możliwe było określenie wielkości wolnych przestrzeni obecnych w układzie XAD7-ETEOS. Na podstawie uzyskanych wyników można przyjąć, że na skutek pęcznienia w ETEOS-ie zanikają pierwotnie obecne w XAD7 mikro- i mezopory, a struktura wewnątrz polimeru ulega znaczącej reorganizacji na poziomie nuklei, między którymi najprawdopodobniej lokują się cząsteczki prekursora. Usunięcie nieskondensowanego ETEOS-u z polimeru jest możliwe, a w polimerze ponownie pojawiają się wolne przestrzenie, których rozmiary jednak różnią się od stanu pierwotnego. Modyfikacja struktury jest znaczna i obejmuje reorganizację na poziomie mikrosfer (rys. 5).



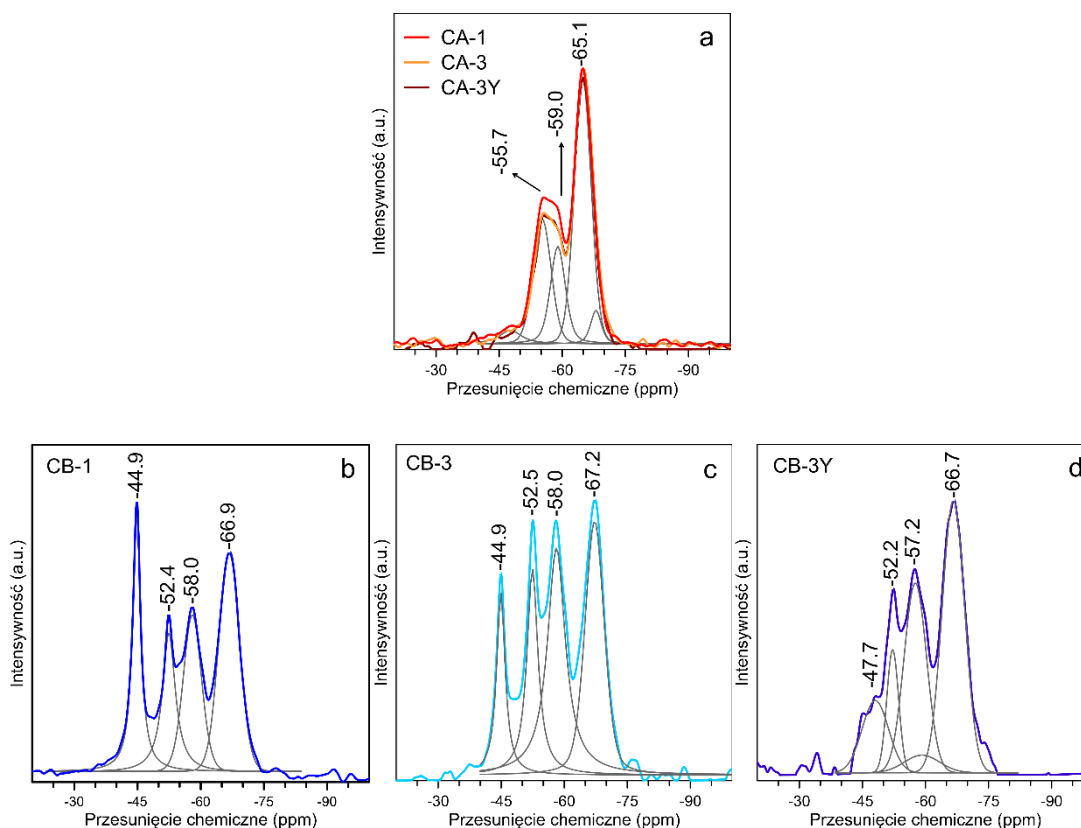
Rys. 5. PSD wyznaczone przy użyciu porozymetrii pozytonowej PALS [H4]

Podobnie jak w pracy [H3] syntezę kompozytów typu polimer-PSQ [H4] przeprowadzono w obecności mieszaniny par wytworzonych nad roztworem wodnym HCl (ASCs ang. *Acid Set Composites*: CA-1, CA-3 i CA3-Y) lub NH₃ (BSCs ang. *Base Set Composites*: CB-1, CB-3, CB-3Y). Dodatkowo, zróżnicowano czas trwania ekspozycji układu XAD7-ETEOS na pary (CA-1, CA-3 i CB-1, CB-3), a także przeanalizowano zmiany jakie zachodzą w kompozytach w trakcie ich przechowywania przez okres roku (CA-3Y i CB-3Y). W oparciu o pomiary izoterm adsorpcji/desorpcji N₂ w -196°C można stwierdzić, że rodzaj katalizatora ma ogromny wpływ

na porowatość uzyskanych kompozytów. Uogólniając, parametry charakteryzujące porowatość kompozytów kwasowych (CA-1 i CA-3) ulegają drastycznemu zmniejszeniu w stosunku do niemodyfikowanego XAD7, bez względu na długość ekspozycji na pary katalizatora (spadek S_{BET} aż o $\sim 96\%$, a V_p o $\sim 82\%$). Podobną tendencję obserwuje się dla kompozytów otrzymanych w obecności par roztworu NH_3 , jednak zmiany te są zdecydowanie mniejsze i zależą znacząco od długości ekspozycji na pary katalizatora. W przypadku tych materiałów wydłużenie czasu ekspozycji na pary katalizatora z jednego (CB-1) do trzech dni (CB-3) powoduje wzrost S_{BET} kompozytu CB-3 aż o 75% w stosunku do S_{BET} kompozytu CB-1. Podobne zmiany dotyczą objętości porów, V_p . Porowatość kompozytów XAD7-PSQ zmienia się w czasie ich przechowywania, a kierunek tych zmian jest inny [H4].

Ciekawych informacji dotyczących chropowatości ścian porów w kompozytach przechowywanych w szczelnie zamkniętych opakowaniach (CA-3Y i CB-3Y) dostarcza analiza stosunku objętości poszczególnych pików z rozkładu objętości porów określonych metodą PALS. W oparciu o te dane można wnioskować, że ściany porów są gładkie, o stosunkowo zwartej strukturze w kompozycie CA-3Y, natomiast w CB-3Y są nierówne i poszarpane. Dalsza analiza prowadzi do konkluzji, że skondensowane nanostruktury PSQ w CA-3Y mają większe rozmiary niż nanostruktury utworzone w PSQ w CB-3Y. W świetle tych wyników nie dziwią zmiany porowatości określone przy użyciu niskotemperaturowej adsorpcji/desorpcji azotu.

Mając na uwadze fakt, że trójfunkcyjne prekursorzy krzemooorganiczne mają zdolność do tworzenia rozmaitych struktur typu nieuporządkowana sieć, drabinka, klatka [51, 61] itp. oraz w oparciu o wnioski płynące z pomiarów PALS, istotnym zagadnieniem było określenie budowy sieci PSQ na poziomie molekularnym we wszystkich kompozytach. W tym celu przeprowadzono pomiary przy zastosowaniu rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (XRD ang. *X-ray Diffraction*) i ^{29}Si NMR [H4]. Interpretacja dyfraktogramów dla zsyntezowanych kompozytów była utrudniona, ze względu na obecność słabo rozdzielonych refleksów pochodzących zarówno od fazy PSQ, jak i amorficznej matrycy polimerowej i dlatego zastosowano procedurę dekonwolucji. Na podstawie położenia wyizolowanych refleksów przyjęto, że w sieci molekularnej PSQ wytworzonej w kompozycie CA-3 występują fragmenty przypominające drabinę (ang. *the ladder-like structure*) [62, 63] i ułożone są jeden nad drugim. Natomiast, sieć PSQ osadzona w CB-3 złożona jest z mniejszej liczby ułożonych w stos struktur typu drabinkowego. Jeszcze trudniejsze w interpretacji okazały się być widma ^{29}Si NMR [H4] dla kompozytów zasadowych (Rys. 6b-d), bowiem tego typu widma nie były wcześniej prezentowane w literaturze przedmiotu.



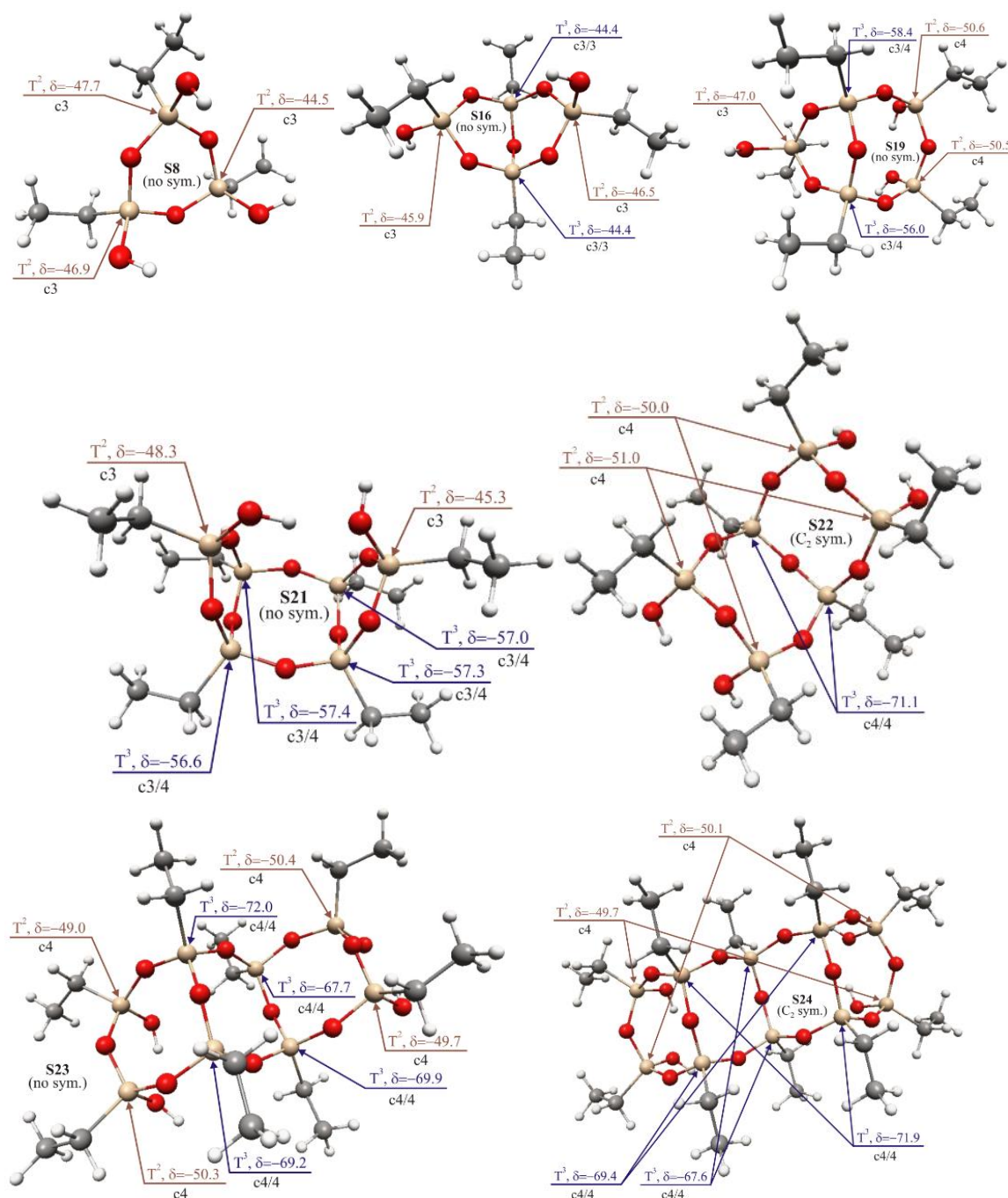
Rys. 6. Widma ^{29}Si NMR dla kompozytów kwasowych ASCs (a) i zasadowych BSCs (b - d) [H4]

Kształt widm sugeruje, że sieć makromolekularna PSQ utworzona w kompozytach ASCs nie ulega znaczącej reorganizacji w czasie (rys. 6a) i ma odmienną budowę od sieci PSQ osadzonej w BSCs (rys. 6b-d). Jeśli wziąć pod uwagę widma ^{29}Si NMR dla kompozytów ASCs, to porównanie pasm przy odpowiednich przesunięciach chemicznych prowadzi do wniosku, że w sieci PSQ tych materiałów występują struktury typu drabinkowego [63], najprawdopodobniej o małej regularności. Obok nich w sieci PSQ można się spodziewać obecności także innych struktur zawierających jednostki budulcowe typu T^2 tj. $\text{C}_2\text{H}_5\text{-Si(-O-Si)}_2\text{-OH}$). Dla odmiany na widmach ^{29}Si NMR zmierzonych dla BSCs obserwuje się szereg zmian intensywności poszczególnych pasm. Związane jest to zarówno z wydłużeniem czasu ekspozycji na pary katalizatora, jak i z czasem przechowywania próbki. Mogą one świadczyć o tym, że następuje reorganizacja struktury sieci PSQ i zwiększa się stopień jej kondensacji. Bez względu na to sieć PSQ osadzona w BSCs jest mniej skondensowana w porównaniu z siecią obecną w ASCs. Z drugiej strony podobnie jak w przypadku sieci PSQ osadzonej w ASCs, w strukturze sieci PSQ osadzonej w BSCs można się spodziewać obecności struktur typu drabinkowego, ale o małej regularności.

Prosta interpretacja eksperymentalnych widm ^{29}Si NMR poprzez porównanie ich z podobnymi dostępnymi w literaturze jest trudna i nie dostarcza pełnych informacji o strukturze sieci PSQ. Zdecydowanie bardziej szczegółowych informacji odnośnie budowy szkieletu PSQ wytworzonego w porowatej matrycy polimerowej, a w szczególności w zakresie rodzajów nanostruktur w nim występujących, dostarczają obliczenia kwantowochemiczne widm ^{29}Si NMR. Obliczenia te wykonano metodą GIAO na poziomie B3LYP/6-311++G** [64-67] przy użyciu pakietu PQS

[68, 69] dla ponad 30 fragmentów struktury, z których w pracy wykorzystano 28 [H4]. Uprzednio jednak przeprowadzono kalibrację procedury obliczeniowej. W tym celu obliczono przesunięcia chemiczne atomu krzemu (^{29}Si) dla wybranych trójfunkcyjnych prekursorów krzemoorganicznych i porównano je z literaturowymi danymi doświadczalnymi [51]. Duża zgodność pomiędzy zmierzonymi przesunięciami chemicznymi, a tymi wyznaczonymi teoretycznie pozwala uznać metodę za wiarygodną.

Porównanie widm eksperymentalnych z obliczonymi pozwala przyjąć, że szkielet polietylosilsekwioksanu w kompozytach ASCs zbudowany jest głównie z długich struktur typu drabinkowego (rys. 7: S22-S24). Oczywiście w strukturze PSQ najprawdopodobniej występują też inne fragmenty, np. izolowane 4-członowe pierścienie lub krótkie struktury typu drabinkowego, 5- i 6-członowe pierścienie asymetryczne, mnogość struktur rozgałęzionych, a nawet nieznaczna ilość łańcuchów [H4]. Ponadto z uwagi na nieobecność pasma odpowiadającego jednostkom typu T^1 , tj. $\text{C}_2\text{H}_5\text{-Si}(\text{-O-Si})(\text{-OH})_2$ oraz obecność intensywnego piku odpowiadającego jednostkom typu T^3 tj. $\text{C}_2\text{H}_5\text{-Si}(\text{-O-Si})_3$ można przyjąć, że struktury w sieci makromolekularnej PSQ są wysoce skondensowane. Nieznaczne zmiany w kształcie widm dla kompozytów kwasowych sugerują, że w tych warunkach żelowanie ETEOS-u przebiega szybko (w ciągu pierwszej doby), a powstające struktury drabinkowe są sztywne i zapobiegają dalszym zmianom w budowie sieci PSQ zarówno w trakcie ekspozycji na pary katalizatora kwasowego, jak i w czasie przechowywania próbki (rys. 6a).



Rys. 7. Przykładowe fragmenty występujące w makromolekularnym szkielecie PSQ wraz z opisem atomów krzemu mających różne otoczenie (T^0 , T^1 , T^2 , T^3) [H4]

Interpretacja wyników dla kompozytów BSCs jest nieco bardziej złożona, ponieważ ekspozycji na pary katalizatora i przechowywaniu próbki towarzyszą zmiany w strukturze szkielecie PSQ, o czym świadczą zmiany kształtu widma NMR. Z porównania widm eksperymentalnych i obliczonych można wnioskować, że zmiany te mają związek z zanikiem nieshydrolizowanych cząsteczek ETEOS-u w matrycy polimerowej i stopniowym pojawianiem się skondensowanych 3-członowych pierścieni (rys. 7: S8, S16, S19, S21), te zaś mogą być dołączone do większych pierścieni 4- i 5-członowych. Obok nich występują struktury drabinkowe, jednak są one

zdecydowanie krótsze od tych występujących w kompozytach kwasowych. Niezwykle ciekawe jest to, że szkielet PSQ może ulegać dalszej reorganizacji nawet bez wystawienia go na działanie par katalizatora. W konsekwencji po roku od syntezy sieć PSQ składa się z podobnych struktur jak kompozyt uzyskany tuż po syntezie, ale różni się nieco udziałem poszczególnych struktur w sieci. Reasumując, transformacja ETEOS-u w obecności par katalizatora zasadowego przebiega w kierunku tworzenia małych 3- i 4-członowych pierścieni [H4].

Obok informacji dotyczących budowy szkieletu PSQ wytworzonego w organicznym, nieszywnym, porowatym ośrodku w różnych warunkach pH, obliczenia kwantowochemiczne wykonane w pracy [H4] pozwalają sformułować kilka innych nietrywialnych wniosków istotnych dla prawidłowej interpretacji eksperymentalnych widm ^{29}Si NMR dla różnych polisilseskwioksanów. Przede wszystkim ich interpretacja oparta na przypisaniu sygnałów przy -47, -55 -65 ppm odpowiednio do ugrupowań typu T^1 , T^2 i T^3 jest zdecydowanie zbyt uproszczona [H4]. Ponadto obliczenia wskazują na możliwość rozróżnienia atomów krzemu w jednostkach typu T^1 , tj. $\text{R-Si}(-\text{OSi})(-\text{OH})_2$ od atomów krzemu w produktach całkowitej hydrolizy trójfunkcyjnych prekursorów krzemorganicznych, tj. w ugrupowaniach typu $\text{R-Si}(\text{OH})_3$, T^0 . Wynika to z faktu, że jądra krzemu w T^1 są bardziej ekranowane niż T^0 i dlatego sygnał im odpowiadający pojawia się przy ok. -39 ppm. Natomiast sygnał odpowiadający T^0 widoczny jest przy przesunięciu chemicznym większym tj. -31,5 ppm (mniej ujemne wartości) w porównaniu do sygnału odpowiadającego niehydrolizowanemu cząsteczkom tego prekursora. Dodatkowo, jądra krzemu w T^0 i T^1 są słabiej ekranowane w porównaniu do atomów krzemu w T^2 i T^3 , stąd ich identyfikacja powinna być stosunkowo prosta.

Opublikowane w pracach [H3] i [H4] efekty badań mają ważny aspekt poznawczy dostarczając po raz pierwszy informacji na temat budowy sieci przestrzennej fazy nieorganicznej wytworzonej w porowatym polimerze wskutek działania katalizatora dostarczonego w fazie gazowej. Wynika z nich jasno, że podobnie jak w przypadku klasycznej metody zol-żel prowadzonej w roztworze, rodzaj katalizatora jest kluczowym czynnikiem decydującym o strukturze sieci zarówno krzemionkowej, jak i polisilseskwioksanowej.

Wyniki badań opisane w [H3] były inspiracją do dalszej pracy w kierunku syntezy kompozytów typu polimer-API-krzemionka z wykorzystaniem różnych wariantów kondensacji, co zostało zaprezentowane w dwóch pracach [H5] i [H6]. Badania te rozszerzają tematykę o wykazanie możliwości syntezy kompozytów wzbogaconych fazą krzemionkową przy użyciu różnych porowatych matryc polimerowych. Jako reprezentatywne wybrano usieciowany polimer poly(TRIM) otrzymany przy użyciu wielofunkcyjnego monomeru trimetakrylanu trimetylolopropanu (TRIM) oraz kopolimer trimetakrylanu trimetylolopropanu z funkcjonalnym monomerem, metakrylanem 2-hydroksyetylu (HEMA). Oba materiały zsyntetyzowano metodą polimeryzacji suspensyjno-emulsyjnej [70]. Poly(TRIM) stanowił atrakcyjną matrycę polimerową do dalszych badań, ponieważ został już przebadany pod kątem zdolności do pęcznienia w tetraetoksylianie [27]. Kopolimer poly(HEMA-co-TRIM) uznano za ciekawą matrycę z uwagi na jego hydrofilowy charakter oraz biokompatybilność. Wykazano bowiem, że HEMA użyty do syntezy kopolimeru jest z powodzeniem stosowany do produkcji soczewek kontaktowych [71], a odpowiednio modyfikowany może znaleźć

zastosowanie jako sztuczna rogówka [72]. Zarówno poly(TRIM), jak i poly(HEMA-co-TRIM) otrzymano w formie kulistych ziaren o rozmiarach kilkuset μm , do których następnie wprowadzono z roztworu alkoholowego testowy farmaceutyk tj. ibuprofen sodu ((RS)-2-[4-(2metylopropylo)fenylo]propionian sodu, D). Po usunięciu rozpuszczalnika uzyskano stałą dyspersję ibuprofenu sodu w matrycy polimerowej (HP-D) i kopolimerowej (CP-D), które następnie poddano spęcznianiu w tetraetoksylanie. Ostatni etap syntezy kompozytów polegał na wytworzeniu fazy SiO_2 *in situ* we wnętrzu HP-D i CP-D metodą transformacji w parach katalizatora kwasowego (A) lub/i zasadowego(B). Uzyskano w ten sposób kompozyty kwasowe i zasadowe na matrycy zbudowanej z poly(TRIM) i/lub z poly(HEMA-co-TRIM). Z uwagi na fakt, że wprowadzenie TEOS-u jest kluczowe dla syntezy kompozytów zbadano zdolność pęczenia stałych dyspersji API w tym prekursorze.

Wyniki badań przedstawione w pracy [H5] potwierdziły, że pomimo obecności leku w ziarnach polimeru i kopolimeru układy te nadal wykazują zdolność do pęczenia w TEOS-ie, przy czym stopień pęczenia [73] HP-D jest znacznie wyższy i wynosi 50%, natomiast CP-D – jedynie 5%. Zdolność pęczenia ma bezpośredni związek ze stopniem konwersji podwójnych wiązań w matrycach polimerowych, który jest zdecydowanie wyższy dla poly(HEMA-co-TRIM) [74]. Stąd zrozumiałą jest mniejsza zdolność do pęczenia w TEOS-ie stałej dyspersji API w kopolimerze. Po procesie transformacji TEOS-u w środowisku o wybranym pH kompozyty nadal mają kształt kulisty, przy czym ziarna otrzymane na matrycy z poly(TRIM) są mniejsze, a na poly(HEMA-co-TRIM) nieco większe. Dość wyraźnie zaznaczają się różnice w strukturze kompozytów zarówno z uwagi na rodzaj wykorzystanej matrycy, jak i zastosowany wariant transformacji TEOS-u. Na mikrografiach SEM różnice te są wyraźnie na powierzchni ziaren, ale słabo widoczne w ich wnętrzu [H5]. Charakterystyczna drobnoziarnista struktura wewnętrzna kompozytów świadczy o tym, że do ich syntezy zastosowano usieciowane matryce polimerowe [39]. Podobnie jak poprzednio mikrografie SEM nie pozwalają rozróżnić poszczególnych składników układu, ale ich porównanie prowadzi do wniosku, że niezależnie od zastosowanych warunków żelowania TEOS-u, wewnątrz kompozytów otrzymanych na bazie poly(TRIM) składa się z małych, ściśle upakowanych struktur. Natomiast struktura wewnętrzna kompozytów opartych na poly(HEMA-co-TRIM) jest bardziej chropowata i niejednorodna, a także luźniej upakowana. Z drugiej strony zarówno analiza termiczna, jak i wyniki niskotemperaturowej adsorpcji/desorpcji azotu wskazują na efektywną modyfikację stałych dyspersji API fazą krzemionkową we wszystkich materiałach. Określona eksperymentalnie zawartość SiO_2 pozostaje w dobrej zgodności z ilością SiO_2 obliczoną w oparciu o ilość wprowadzonego TEOS-u do stałych dyspersji API, przy założeniu całkowitej jego hydrolizy i polikondensacji w układzie.

Interesujących informacji odnośnie porowatości otrzymanych materiałów, a w szczególności zmian jakie zachodzą na poszczególnych etapach syntezy, dostarczają wyniki adsorpcji/desorpcji azotu [H5]. Nie dziwi fakt, że zarówno dla stałych dyspersji API, jak i kompozytów obserwuje się spadek wartości parametrów charakteryzujących porowatość w porównaniu do wartości tych parametrów zmierzonych dla niemodyfikowanych matryc. Bez względu na rodzaj matrycy użytej w syntezie kompozytów spadek ich S_{BET} oraz V_p jest znacznie większy w przypadku transformacji

TEOS-u w warunkach kwasowych. Co ciekawe, zmiany w wartościach tych parametrów wyrażone procentowo są porównywalne dla obu materiałów w obu wariantach kondensacji [H5]. Ponadto zaskoczeniem jest to, że pomimo zastosowania różnych matryc polimerowych i obecności substancji aktywnej w ich wnętrzu, zmiany wartości parametrów charakteryzujących porowatość dla kompozytów trójskładnikowych są analogiczne do zmian obserwowanych dla kompozytów typu polimer-SiO₂ w pracy [H3]. Dowodzi to, że za różnice w strukturze między kompozytami odpowiedzialne są przede wszystkim zastosowane warunki syntezy, mają one bowiem bezpośredni wpływ na mechanizm procesu transformacji TEOS-u w krzemionkę i w efekcie determinują strukturę jej sieci molekularnej. Dodatkowym powodem znacznie niższych wartości S_{BET} i V_p kompozytów kwasowych może być pojawienie się chlorku sodu jako efekt oddziaływania par mocnego kwasu HCl na ibuprofen sodu. Jego pojawienie się w układzie może wpływać zarówno na strukturę, jak i lokalizację powstającej fazy SiO₂ i dodatkowo przyczyniać się do skutecznego zatykania porów w kompozytach [H5].

Analiza kształtu zmierzonych izoterm adsorpcji/desorpcji N₂ i wyznaczonych na ich podstawie PSD jednoznacznie wskazuje na odmienną strukturę porów w poly(TRIM) i poly(HEMA-co-TRIM). Wyraźnie widać, że wprowadzenie API do ziaren matryc, a następnie wytworzenie w nich SiO₂ wpływa znacząco na ilość zaadsorbowanego azotu, ale izotermy sorpcji N₂ mają kształt podobny do izoterm wyjściowych matryc. Takie niewielkie zmiany kształtu izoterm adsorpcji/desorpcji N₂ są dość intrygujące w świetle przemian jakich doświadczają matryce polimerowe w trakcie syntezy kompozytów. Wydaje się, że pęcznienie matryc zarówno w roztworze ibuprofen sodu, jak i w prekursorze oraz ich kurczenie podczas suszenia i żelowania prekursora, a także towarzysząca tym procesom dyfuzja etanolu i wody powinny sprzyjać głębokim zmianom struktury wewnętrznej. Niemniej jednak, w oparciu o PSD obliczone zarówno z gałęzi adsorpcyjnej jak i desorpcyjnej izoterm możemy wnioskować o przegrupowaniu wewnętrznej struktury [H5]. W obecności katalizatora kwasowego, bez względu na rodzaj matrycy, transformacja TEOS-u sprzyja powstawaniu dużych makroporów zatykając skutecznie mniejsze. Natomiast zastosowanie katalizatora zasadowego faworyzuje tworzenie się nanocząstek SiO₂ w taki sposób, że w kompozycie powstają duże mezopory, ale pozostaje frakcja mniejszych mezoporów obecna w wyjściowej matrycy.

Ważnych informacji odnośnie możliwej struktury krzemionki wytworzonej w stałych dyspersjach API w zależności od zastosowanych warunków transformacji TEOS-u dostarcza analiza termiczna przeprowadzona w atmosferze gazu utleniającego wraz z analizą gazów wydzielających się w czasie ogrzewania próbek (sprzężone analizy TG/DSC/FTIR) [H6]. Wynika z niej, że proces rozkładu kompozytów zachodzi w dwóch etapach, które poprzedza desorpcja pary wodnej pojawiająca się w zakresie temperatur 80 – 110°C. Obecność pasm absorpcyjnych przy 3800 – 3600 cm⁻¹ i 1600 – 1400 cm⁻¹ na widmach FTIR uwolnionych gazów potwierdza ten wniosek [75]. Biorąc pod uwagę wyniki analizy termicznej niemodyfikowanych matryc można przyjąć, że obecna w kompozytach woda jest zaadsorbowana na żelu krzemionkowym i jest jej więcej w kompozytach kwasowych bez względu na rodzaj zastosowanej matrycy. Na widmach FTIR gazów uwolnionych z kompozytów kwasowych widoczne są także mało intensywne pasma

przy 2980 – 2850 cm^{-1} i 1052 cm^{-1} . Ich obecność najprawdopodobniej związana jest z desorpcją etanolu (produkt hydrolizy TEOS-u i rozpuszczalnik zastosowany do wprowadzenia API). Zjawisko to jest dość zaskakujące, ponieważ wszystkie kompozyty poddano procesowi długotrwałego suszenia. Dlatego też obecność tych pasm należy raczej powiązać ze strukturą żelu krzemionkowego utworzonego w obecności katalizatora kwasowego. Wydaje się, że SiO_2 w kompozytach kwasowych ma znacznie niższy stopień kondensacji i luźniejszą strukturę, co sprzyja zatrzymywaniu zarówno wody jak i etanolu [H6]. W przypadku ogrzewania kompozytów uzyskanych w warunkach zasadowych uwalniane są jedynie bardzo niewielkie ilości wody, natomiast obecności etanolu w gazach wylotowych nie odnotowano. Wskazuje to na inną strukturę przestrzenną wytworzonego SiO_2 zapewniającą stosunkowo łatwą dyfuzję produktów powstających w trakcie transformacji TEOS-u i ogrzewania kompozytów. Wnioski te są spójne z obserwacjami przeprowadzonymi dla podobnego układu, ale bez leku (praca [H3]). Dalsza analiza krzywych TG kompozytów pokazuje, że największy ubytek masy związany z rozkładem polimeru ma miejsce w zakresie temperatur 280 – 400°C, ale w przypadku kompozytów kwasowych proces ten zachodzi wolniej. Przyczyn należy upatrywać zarówno w bardzo drobnych nanocząstkach budujących żel krzemionkowy, które mogą głęboko penetrować matrycę w obrębie ziaren kompozytów, jak i w pojawieniu się niepożądanych produktów rozkładu ibuprofenu sodu. Obecność tych składników w matrycy polimerowej utrudnia przepływ powietrza wewnątrz kompozytów i odparowanie powstałych gazowych produktów rozkładu polimeru. Większe nanocząstki SiO_2 o innym upakowaniu ułatwiają dyfuzję gazów przez ziarna kompozytów zasadowych, a w konsekwencji ubytek masy odbywa się w tym samym zakresie temperatur, ale znacznie szybciej.

Z uwagi na syntezę kompozytów w oparciu o matryce o różnym charakterze chemicznym ważne było przebadanie szybkości desorpcji osadzonej substancji aktywnej [H5]. Wyniki eksperymentalne pokazują, że desorpcja ibuprofenu sodu do buforu fosforanowego ze stałej dyspersji API otrzymanej na bazie poly(HEMA-co-TRIM) jest całkowita i przebiega bardzo szybko, bowiem ponad 60% API desorbuje się już w przeciągu pierwszych 15 minut. Proces ten przebiega znacznie wolniej z poly(TRIM), ale jego efektywność jest zdecydowanie mniejsza i osiąga maksymalnie ~60%. Modyfikacja stałych dyspersji API poprzez wytworzenie fazy krzemionkowej prowadzi do znacznego obniżenia całkowitej ilości zdesorbowanego ibuprofenu sodu. Jest to szczególnie wyraźne w przypadku kompozytu kwasowego wytworzonego na matrycy poly(TRIM), z którego po 24 h uwalnia się jedynie ok. 20% API. Efektywność desorpcji jest dwukrotnie większa dla kompozytu kwasowego na bazie poly(HEMA-co-TRIM). Mała skuteczność desorpcji API z tych materiałów ma ścisły związek z zastosowanym katalizatorem kwasowym. Można to tłumaczyć tym, że ekspozycja stałych dyspersji ibuprofenu sodu spęczniałych w TEOS-ie na działanie par HCl inicjuje dwa procesy, które zachodzą w obrębie ziaren jednocześnie. Jeden z nich obejmuje procesy związane z powstawaniem żelu krzemionkowego w stałej dyspersji API, natomiast drugi związany jest z przekształcaniem się ibuprofenu sodu skutkującym utworzeniem NaCl i kwasu 2-(p-izobutylofenylo)propionowego, który jest trudno rozpuszczalny w zastosowanym buforze. Analiza przebiegu profili uwalniania ibuprofenu sodu

z kompozytów zasadowych pokazuje, że wprowadzenie SiO₂ także w nich zmniejsza skuteczność desorpcji API. Z drugiej jednak strony obecność fazy krzemionkowej efektywnie spowalnia szybką desorpcję API tuż po zanurzeniu ziaren do buforu [H5]. Jest to pożądane zjawisko, w przypadku opracowywania nośników o modyfikowanym uwalnianiu.

Badania zaprezentowane w pracy [H5] i [H6] potwierdzają, że tworzenie żelu krzemionkowego w obecności katalizatora będącego w fazie gazowej nie ogranicza się do jednego typu matrycy polimerowej. Z powodzeniem do syntezy tego typu kompozytów można stosować matryce kopolimerowe. Krzywe desorpcji są jawnym dowodem na to, że rodzaj matrycy polimerowej ma istotne znaczenie w syntezie kompozytów polimer-API-krzemionka i wpływa zarówno na szybkość desorpcji leku, jak i na skuteczność tego procesu.

Równolegle do badań nad syntezą kompozytów typu polimer-API-krzemionka przy wykorzystaniu porowatych matryc polimerowych innych niż XAD7, prowadzono prace nad optymalizacją syntezy kompozytów w oparciu o Amberlite XAD7HP. Wyniki uzyskanych badań zaprezentowano w pracach [H7], [H8] i [H9].

Mając na uwadze trudności napotkane przy tworzeniu kompozytów z aspiryną [H2], poszukiwano odpowiedniejszej substancji testowej. Analiza rynku farmaceutycznego wykazała, że taką substancją z powodzeniem może być *o-N*-(2,6-dichlorofenilo)aminofenylloctan sodu znany bardziej pod nazwą diklofenak sodu (DicloNa, ang. *diclofenac sodium*). Występuje on bowiem w dużej liczbie preparatów o rozmaitej formie aplikacyjnej. Wiele z tych produktów występuje w postaci doustnych powlekanych preparatów o przedłużonym uwalnianiu, często o formule opóźnionego uwalniania w dwunastnicy lub w jelicie cienkim [21]. Diklofenak sodu należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych i wykazuje charakterystyczne dla nich skutki uboczne, a więc podejmowanie działań mających na celu ich minimalizację jest jak najbardziej zasadne. Ponadto spełnia kilka warunków stawianych substancjom, które mogą być wykorzystane do przygotowania preparatów o modyfikowanym uwalnianiu, m.in. długość okresu półtrwania, wielkość dawki terapeutycznej, dobra rozpuszczalność [76].

Wybór handlowo dostępnego polimeru Amberlite XAD7HP jako matrycy polimerowej jest uzasadniony również w tym przypadku. Oprócz argumentów przytoczonych przy okazji omawiania pracy [H1], należy wspomnieć o jego wysokiej i udowodnionej zdolności do pęcznienia zarówno w roztworach alkoholowych leków, jak i prekursorze SiO₂ [H1, H2]. Jest to ważna cecha z punktu widzenia prezentowanej metody wytwarzania kompozytów typu polimer-API-krzemionka. Z racji swojej morfologii i odporności na degradację w środowisku o niskim pH (np. takie, jakie panuje w żołądku) jak i wyższym pH (np. takie, jakie panuje w jamie ustnej czy jelitach) polimer ten jest odpowiednim kandydatem do roli matrycy w trójskładnikowych kompozytach. Utworzone na jego bazie materiały z SiO₂ nie będą zmieniać swojej geometrii w przypadku wprowadzenia ich do przewodu pokarmowego, gdyż nie ulegną strawieniu. W związku z powyższym można oczekiwać z dużą dozą pewności, że substancja aktywna osadzona w kompozytach zostanie uwolniona w trakcie ich pasażu przez przewód pokarmowy, a niestrawiony szkielet zostanie wydalony. Dodatkowo, jak wykazano w pracy [H2], proces desorpcji API ze stałej dyspersji na bazie XAD7 jest efektywny. Istotnym argumentem jest również dopuszczenie XAD7 do kontaktu z żywnością

przez Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) Code of Federal Regulation Title 21 [77]. W związku z powyższymi, XAD7 predysponuje znakomicie jako matryca do wytwarzania kompozytów o potencjalnej przydatności do tworzenia wielozbiornikowych systemów dostarczania leków [20].

Ze względu na niską zawartość substancji aktywnych w kompozytach prezentowanych we wcześniejszych pracach [H1], [H2], [H5] i [H6], trudno jednoznacznie określić ich potencjalne znaczenie w tworzeniu wielozbiornikowych preparatów o modyfikowanym uwalnianiu o komercyjnym zastosowaniu. W związku z tym w pracach [H7] i [H8] po raz pierwszy zaprezentowano możliwość wytwarzania żelu krzemionkowego w stałej dyspersji diklofenaku sodu w XAD7, gdzie lek stanowił ponad 20% całkowitej masy próbki. Aby wprowadzić tak dużą ilość diklofenaku sodu do XAD7, ziarna polimeru kilkukrotnie nasączano roztworem alkoholowym leku i suszono, aż do uzyskania pożądanej zawartości. Zastosowana procedura dowodzi, że polimer XAD7 może przejść kilka cykli, w których jego struktura rozszerza się (ulega pęcznieniu) na skutek pochłaniania rozpuszczalników, a następnie kurczy w procesie ich odparowywania. Jest to charakterystyczne dla układów usieciowanych. Proces kurczenia nie oznacza jednak powrotu struktury wewnętrznej, jak i rozmiarów ziaren XAD7 do stanu wyjściowego. Jest to szczególnie wyraźnie widoczne, gdy roztworem spęczniającym jest alkoholowy roztwór diklofenaku sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika w ziarnach pozostaje diklofenak sodu. Stosunkowo duża ilość wprowadzonej soli zapobiega zbytniemu kurczeniu się ziaren stałej dyspersji w trakcie suszenia i powoduje daleko posuniętą reorganizację struktury wewnętrznej, choć ta zachowuje drobnoziarnisty charakter [H7] i [H8]. Interesujący jest fakt, że zastosowana metoda pozwala uzyskać układ charakteryzujący się obecnością leku we wnętrzu ziaren XAD7 i, jak się wydaje, stosunkowo jednorodnym ich rozproszeniem. Do wniosków takich prowadzi mikroanaliza EDS i uzyskana dzięki niej mapa atomów sodu dla stałej dyspersji diklofenaku sodu w XAD7 [H8].

Warunkiem koniecznym do uzyskania kompozytu z dużą zawartością diklofenaku sodu jest wprowadzenie do wspomnianej stałej dyspersji DicloNa w XAD7 wybranego prekursora. W pracach [H7] i [H8] zaprezentowano materiały wytworzone przy użyciu dwóch różnych prekursorów: TEOS-u i ETEOS-u z uwagi na różnice w charakterze chemicznym faz wytworzonych przy ich udziale. Warto nadmienić, że pomimo obecności dużej ilości diklofenaku sodu ziarna XAD7 zachowały zdolność pochłaniania wybranych prekursorów i pęcznienia w nich. Wytworzenie fazy krzemionkowej, jak i polietylosilseskwioksanu wymaga zainicjowania procesu transformacji prekursorów. Zostało to osiągnięte, jak poprzednio, poprzez ekspozycję ziaren stałej dyspersji DicloNa nasączonych TEOS-em lub ETEOS-em na pary utworzone nad roztworami katalizatorów. Syntezę kompozytów przeprowadzono również z użyciem dwóch wariantów transformacji, tj. w środowisku kwasowym i zasadowym.

Kompozyty otrzymane z wykorzystaniem par kwasu solnego były przedmiotem badań zaprezentowanych w pracy [H7]. Mikrografie SEM wnętrza ziaren XAD7 przed i po naniesieniu leku różnią się tylko nieznacznie. Obie struktury mają charakter drobnoziarnisty, który nie zmienia się także po wytworzeniu fazy krzemionkowej. Z drugiej jednak strony wyraźna zmiana kształtu izoterm adsorpcji i desorpcji azotu dla stałej dyspersji DicloNa w porównaniu do XAD7 wskazuje

na reorganizację struktury wewnętrznej po wprowadzeniu leku. W konsekwencji w próbce pojawiają się pory o różnych rozmiarach, od małych mezo- do makroporów. Odwrotnie niż ma to miejsce w stałych dyspersjach z mniejszą ilością API [H1] i [H2], powierzchnia właściwa układu z dużą zawartością DicloNa (P-DS) zmniejsza się o 55% w stosunku do powierzchni matrycy XAD7. Wynik ten potwierdza osadzenie DicloNa we wnętrzu ziaren XAD7. Z drugiej strony całkowita objętość porów P-DS jest większa o ~28% w porównaniu do XAD7. Różnica ta ma najprawdopodobniej związek z mechanizmem i nieodwracalnością procesu pęcznienia. Nie dziwi też fakt, że dalsza modyfikacja stałej dyspersji poprzez wytworzenie żelu krzemionkowego bądź PSQ prowadzi do redukcji obu parametrów charakteryzujących porowatość, przy czym spadki te są wyraźniejsze dla kompozytu z osadzoną fazą PSQ (P-DS-ET). Zmniejszenie S_{BET} i V_p dla kompozytów ma niewątpliwie związek z pojawianiem się nowego składnika w układzie oraz jego specyficznej struktury. W oparciu o prace [H1] i [H3] postawiono hipotezę, że SiO_2 w kompozycie występuje w formie wysoko zdyspergowanych i niecałkowicie skondensowanych nanocząstek. Drastyczny spadek S_{BET} i V_p w kompozycie zawierającym PSQ przypisano specyficznej strukturze makromolekularnej tej fazy. O zmianach w strukturze materiału na skutek wprowadzenia diklofenaku sodu i fazy krzemionkowej lub organokrzemionkowej świadczą dyfraktogramy tych materiałów. Obecność refleksów o niewielkiej intensywności przy wartościach 2θ charakterystycznych dla krystalicznego diklofenaku sodu potwierdza jego obecność w XAD7. Z drugiej strony obecność bardzo szerokiego pasma z maksimum zlokalizowanym przy $2\theta \approx 22^\circ$ świadczy o efektywnym wytworzeniu amorficznego żelu krzemionkowego z TEOS-u w stałej dyspersji DicloNa (P-DS-T).

W przypadku obu kompozytów wskazano, że w wyniku ekspozycji na działania par mocnego kwasu diklofenak sodu ulega rozkładowi, a w rezultacie w układzie pojawia się NaCl i nierozpuszczalny w wodzie kwas *o*-N-(2,6-dichlorofenylo)aminofenylooctowy. Analiza wykonana przy użyciu mikroskopu SEM wyposażonego w EDS wykazała obecność charakterystycznych kryształów NaCl na powierzchni niektórych ziaren kompozytów. Przeprowadzone badania wskazują jednak, że zastosowane warunki syntezy nie powodują całkowitej transformacji leku w jego nierozpuszczalną formę. Porównanie teoretycznej zawartości diklofenaku sodu (przy założeniu jego trwałości w parach HCl) i rzeczywistej ilości leku wymytego z kompozytów prowadzi do wniosku, że przekształcenie leku w NaCl i diklofenak jest mniej efektywne w obecności TEOS-u niż ETEOS-u. Podobny wniosek płynie z analizy dyfraktogramów zmierzonych dla kompozytów. W konsekwencji, w kompozycie P-DS-T jest o ~17% więcej leku w formie rozpuszczalnej w porównaniu do kompozytu P-DS-ET.

W pracy [H7] po raz pierwszy zaprezentowano badania dostępności farmaceutycznej diklofenaku sodu z trójskładnikowych kompozytów przeprowadzone zgodnie z wymaganiami opisanymi w aktualnych monografiach farmakopealnych. Zademonstrowane w pracy profile uwalniania zmierzono w buforze fosforanowym o pH = 6,8 w temperaturze $37 \pm 0,5^\circ C$, a sam pomiar przeprowadzono w aparacie koszyczkowym (Ph Eur. Apparatus 1, Erweka, Germany) zalecanym do tego typu pomiarów przez Farmakopeę Polską (FP IX) i Europejską (Eur. Ph. 8th ed) [78, 79]. Pomiar prowadzono przy zachowaniu warunków *sink*, czyli takich w których desorpcja zależała od

właściwości badanych kompozytów, a obecna w płynie akceptorowym zresorbowana API nie wywierała znaczącego wpływu na szybkość uwalniania jej pozostałej ilości [7]. Ilość uwolnionego w płynie akceptorowym leku określono metodą spektrofotometryczną. Przed pomiarem diklofenaku sodu oraz ziarna P-DS, P-DS-T i P-DS-ET umieszczono w twardych żelatynowych kapsułkach i dopiero tak przygotowane stałe postaci zanurzono do buforu. Wynik testu dezintegracyjnego dla zastosowanych kapsułek wskazuje, że wszelkie wykazane różnice w szybkości uwalniania diklofenaku sodu mają związek z budową bądź składem nośnika, bowiem sama kapsułka ulega rozpadowi w ciągu 1,5 min [H7]. W pracy zaprezentowano także krzywą obrazującą rozpuszczanie czystego diklofenaku sodu w buforze. Na jej podstawie można stwierdzić, że w badanych warunkach lek ten rozpuszcza się całkowicie w ciągu 30 minut.

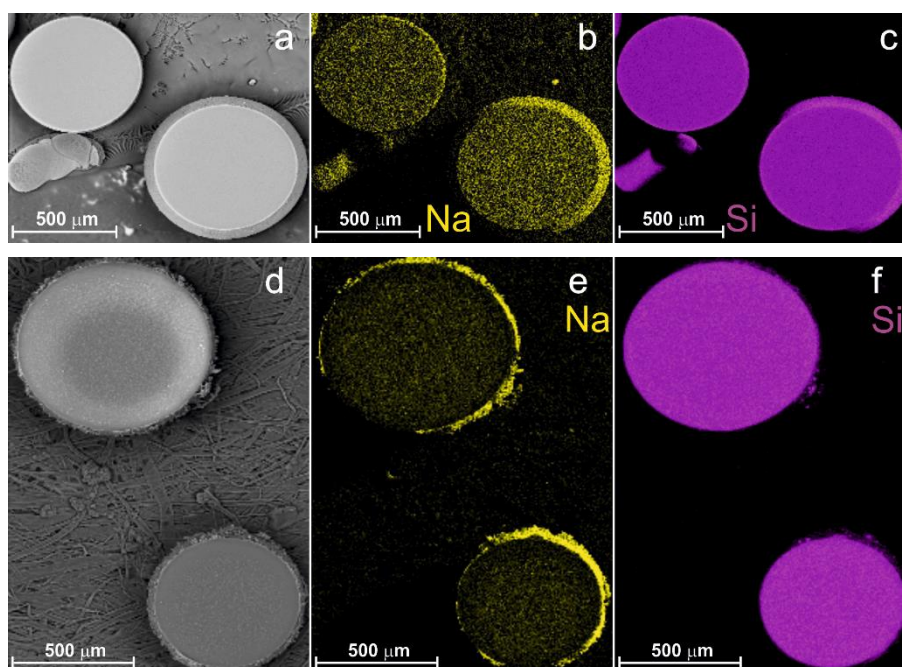
W pracy [H7] zamieszczono krzywe obrazujące stosunek ilości uwolnionego diklofenaku sodu ze stałych postaci w odniesieniu do jego teoretycznej i zmierzonej zawartości. Analiza krzywej dla P-DS prowadzi do konkluzji, że substancja aktywna uwalnia się niemal całkowicie, bowiem po 7 godzinach zarejestrowano desorpcję na poziomie 91%, i przebiega ona dosyć szybko zważywszy, że ~43% leku uwalnia się w ciągu pierwszych 15 min. Przyczyny gwałtownej desorpcji leku tuż po zanurzeniu stałej dyspersji DicloNa w płynie akceptorowym można upatrywać w stosunkowo dużej zdolności XAD7 do pęcznienia w zastosowanym medium w temperaturze 37°C. Z drugiej jednak strony efekt ten może być związany z rozpuszczaniem się frakcji leku, która znajduje się na powierzchni ziaren. Zatem należy przyjąć, że polimer XAD7 jest dobrym magazynem dla diklofenaku sodu, ale nie wykazuje cech nośnika o modyfikowanym uwalnianiu. Wytworzenie zarówno SiO₂ jak i PSQ w P-DS wpływa na efektywność procesu desorpcji DicloNa, która ulega drastycznemu obniżeniu i wynosi odpowiednio 44% i 32% w stosunku do teoretycznej zawartości tego leku w kompozytach. Z drugiej strony z przebiegu profili uwalniania sporządzonych w odniesieniu do zmierzonej zawartości diklofenaku sodu widać wyraźnie, że API będąca w postaci soli sodowej uwalnia się całkowicie i stosunkowo wolno. Przyczyn redukcji ilości DicloNa desorbowanego bezpośrednio po zanurzeniu ziaren kompozytów w płynie akceptorowym (efekt „wyrzutu”, ang. *burst release*) może być wiele, ale dwie z nich są najbardziej prawdopodobne. Pierwsza związana jest z obecnością w układzie trudno rozpuszczalnego diklofenaku, którego ilość jest najpewniej największa na obszarach najbardziej ekspozowanych na wpływ par kwasu, a więc na powierzchni ziaren kompozytu. Druga ma związek z obecnością SiO₂ lub PSQ, które ograniczają swobodne pęcznienie kompozytów w płynie akceptorowym, a tym samym stanowią efektywną barierę dyfuzyjną dla cząsteczek płynu jak i diklofenaku sodu.

Wyniki zaprezentowane w pracy [H7] są ciekawe i potwierdzają możliwość wytworzenia SiO₂ jak i PSQ w stałej dyspersji diklofenaku sodu. Niemniej jednak możliwości aplikacyjne takich kompozytów są bardzo ograniczone. Bezpośrednim powodem takiego stanu rzeczy jest zbyt mała ilość substancji uwalnianej w trakcie prowadzenia badań dostępności farmaceutycznej diklofenaku sodu, pomimo zachowania warunków *sink*.

Na tle przytoczonych wyżej wniosków i uwag wyraźnie widać, jak ważne jest środowisko, w którym odbywa się proces wytwarzania fazy modyfikującej stałą dyspersję diklofenaku sodu

w polimerze. Dlatego w kolejnym etapie badań opisanym w pracy [H8], proces transformacji prekursorów fazy krzemionkowej przeprowadzono w obecności par wytworzonych w temperaturze pokojowej nad roztworem wodnym NH_3 . W rezultacie ze stałej dyspersji diklofenaku sodu otrzymano trójskładnikowe kompozyty zawierające krzemionkę (P-DT) i PSQ (P-DET). Interesujący jest fakt, że struktura wewnętrzna materiałów wytworzonych na bazie usieciowanych polimerów zachowuje cechy ziarnistości bez względu na ilość i rodzaj fazy osadzonej we jej wnętrzu. Taki wniosek można zresztą wysnuć w oparciu o mikrografie SEM zaprezentowane we wszystkich omawianych pracach cyklu [H1] – [H9].

Wytworzone fazy SiO_2 i PSQ nie odróżniają się od pozostałych składników układu na mikrografiach SEM, ale ich obecność bezsprzecznie potwierdza mikroanaliza EDS [H8]. Mapy rozmieszczenia atomów krzemu wskazują, że fazy te są stosunkowo homogenicznie rozproszone we wnętrzu ziaren kompozytów, przy czym pewna ich frakcja obecna jest także na ich powierzchni (rys. 8).

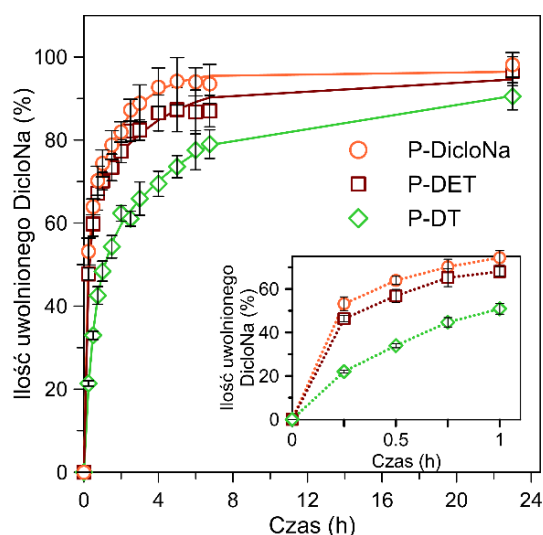


Rys. 8. Mikrografie SEM przekroju reprezentatywnych ziaren kompozytów P-DET (a) i P-DT (d) wraz z mapami rozmieszczenia atomów krzemu w P-DET (c) i w P-DT (f) oraz atomów sodu w P-DET (b) i P-DT (e)

Spektroskopia Ramana potwierdza obecność diklofenaku sodu w kompozytach. Jednak na widmach Ramana widoczne jest poszerzenie i nieznaczne przesunięcie pasm pochodzących od leku. Może to świadczyć o istnieniu oddziaływań pomiędzy cząsteczkami diklofenaku sodu, a składnikami układu [80, 81]. O różnicach w strukturze wewnętrznej pomiędzy kompozytami wzbogaconymi w fazę SiO_2 i PSQ, a także w odniesieniu do materiałów wyjściowych świadczą wyniki uzyskane z pomiarów niskotemperaturowej adsorpcji/desorpcji N_2 . Wytworzenie PSQ, jak i SiO_2 w obecności par wygenerowanych nad wodą amoniakalną skutkuje obniżeniem powierzchni właściwej i objętości porów w stosunku do stałej dyspersji diklofenaku sodu (P-DicloNa), jak i XAD7,

przy czym spadek S_{BET} i V_p jest zdecydowanie większy dla P-DT. Kształty izoterm sorpcji N_2 i PSD są podobne dla wszystkich materiałów z Diclona i wskazują na obecność w strukturze głównie dużych mezoporów ($D_p \sim 30$ nm). Jedynie w przypadku kompozytu P-DT wierzchołek przy $D_p = 3,7$ nm widoczny jest na rozkładzie PSD (obliczonym z gałęzi desorpcyjnej izotermy N_2).

Decydujący wpływ na właściwości kompozytów, w tym także na dostępność farmaceutyczną diklofenaku sodu ma struktura wytworzonych SiO_2 i PSQ. Pomiar XRD i DSC pozwoliły sformułować kilka interesujących wniosków dla przebadanych materiałów [H8]. Przede wszystkim dyfraktogram dla P-Diclona różni się znacząco od dyfraktogramu zmierzonego dla niemodyfikowanego XAD7, co można sugerować istnieniem oddziaływań międzycząsteczkowych pomiędzy lekiem, a fazą polimerową. Niska intensywność refleksów odpowiadających krystalicznej formie substancji aktywnej pomimo jej stosunkowo dużej zawartości w matrycy polimerowej może wskazywać, że występuje ona w formie nanodispersji. Wytworzenie PSQ zmienia nieco kształt dyfraktogramu kompozytu P-DET, ale refleksy charakterystyczne dla leku pozostają widoczne. Natomiast pojawienie się amorficznego żelu krzemionkowego w układzie, o czym świadczy bardzo szerokie pasmo przy $2\theta \approx 22^\circ$, towarzyszy zanik refleksów charakterystycznych dla krystalicznej formy leku. Podobny charakter zmian w tym układzie ujawniają wyniki pomiarów uzyskane techniką skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC, ang. *Differential Scanning Calorimetry*) w atmosferze gazu obojętnego. Przede wszystkim, krzywe termiczne DSC dla P-DT mają zupełnie odmienne przebiegi, a obecność dodatkowych pasm może świadczyć o istnieniu oddziaływań pomiędzy lekiem, a składnikami kompozytu [80], czy też o obecności wody związanej w kapilarach utworzonego żelu krzemionkowego [82]. Dodatkowo intensywność sygnału przy ok. 290°C , który odpowiada topnieniu krystalicznego diklofenaku sodu, istotnie spada w porównaniu do P-Diclona oraz P-DET. Można, więc domniemywać, że wytwarzaniu amorficznego żelu towarzyszy proces amorfizacji diklofenaku sodu.



Rys. 9. Krzywe desorpcji diklofenaku sodu z polimeru XAD7, z kompozytu z P-DET i P-DT [H8]

Analiza krzywych desorpcji diklofenaku sodu dla trójskładnikowych kompozytów wskazuje, że wprowadzenie fazy modyfikującej redukuje efekt „wyrzutu” obserwowany w przypadku stałej dyspersji, jak i spowalnia tempo jego uwalniania (rys. 9). Oba efekty są przy tym zdecydowanie lepiej widoczne w przypadku kompozytu zawierającego fazę SiO₂. Spośród wielu możliwych wyjaśnień takiej sytuacji wybrano takie, które zakłada amorfizację DicloNa poprzez wbudowanie go w powstającą sieć żelu krzemionkowego. Znajduje ono uzasadnienie w wynikach pomiarów XRD i DSC. W ten sposób cząsteczki leku uwięzione w sieci SiO₂, jak również zablokowane przez SiO₂ w matrycy polimerowej, nie mogą swobodnie dyfundować na zewnątrz ziaren, a cząsteczki rozpuszczalnika do wnętrza ziaren. Jedyną dostępną dla nich drogą jest sieć porów w krzemionce, która wypełnia również pory transportowe polimeru. Podobne obserwacje odnośnie skuteczności żelu krzemionkowego w ograniczaniu dyfuzji prezentował m.in. Avnir [83]. W związku z powyższym można przyjąć, że żel krzemionkowy tworzy swoistą membranę, która skutecznie ogranicza desorpcję diklofenaku sodu. Nieco inne wyjaśnienie można przyjąć dla redukcji efektu gwałtownej desorpcji. Mianowicie należy pamiętać, że żel krzemionkowy jako faza nieorganiczna nie ma zdolności do pęcznienia w rozpuszczalnikach. Obecność sieci SiO₂, która przenika poszczególne ziarna kompozytu P-DT jest przyczyną znacznego ograniczenia ich pęcznienia w płynie akceptorowym, szczególnie na początku pomiaru, a tym samym ogranicza dyfuzję cząsteczek do ich wnętrza.

W odróżnieniu od kompozytu P-DT wytworzenie PSQ w P-DicloNa nie powoduje tak znaczącej redukcji początkowej desorpcji diklofenaku sodu, ani modyfikacji tempa jego uwalniania (rys. 9) [H8]. Potencjalna przyczyna może mieć związek z procesem wytwarzania PSQ. W trakcie hydrolizy ETEOS-u powstaje mniej etanolu, a tym samym spada efektywność amorfizacji DicloNa i wbudowywania go w powstającą sieć PSQ. Ponadto sieć PSQ jest słabiej usieciowana (z uwagi na zastosowanie trójfunkcyjnego prekursora krzemioorganicznego), a zatem zachowuje większą elastyczność i mniej ogranicza pęcznienie ziaren kompozytu w buforze. W rezultacie kompozyt P-DET nie spełnia wymagań jakie są stawiane przed systemami o modyfikowanej szybkości uwalniania.

W pracach [H5], [H7] i [H8] podjęto próbę określenia mechanizmu uwalniania API z kompozytów. W tym celu do danych desorpcji API z badanych układów dopasowano zależność przewidywaną przez półempiryczny model Korsmeyer-Peppas'a. Wyznaczony współczynnik determinacji (R^2) przekracza 0,9 co mogłoby wskazywać, że jest to odpowiedni model do opisu mechanizmu uwalniania API z badanych materiałów oraz sugerować jego dyfuzyjny charakter. Jednakże, wartość stałej (n) charakteryzującej ten mechanizm jest mniejsza od 0,43 i znajduje się poza granicą stosowalności tego równania dla nośników o geometrii sfery [84]. Dlatego model Korsmeyer-Peppas'a jest nieodpowiedni do opisu mechanizmu desorpcji API z badanych układów. Można jedynie domniemywać, że niska wartość współczynnika n wynika z faktu, że mechanizm dyfuzji nie jest jedynym czynnikiem kontrolującym uwalnianie leku z usieciowanych matryc polimerowych. Obok badania mechanizmu uwalniania API przeprowadzono ocenę kompozytów jako nośników o przedłużonym uwalnianiu. W tym celu uzyskane dane z desorpcji przeanalizowano za pomocą modeli kinetycznych zerowego i pierwszego rzędu, Higuchiego i Hixson-Crowell'a.

Okazało się jednak, że w zasadzie dla wszystkich układów współczynnik determinacji (R^2) jest dużo mniejszy niż 0,9. Dlatego uznano, że modele te nie mogą być wykorzystane do oceny przydatności badanych materiałów jako nośników o przedłużonym uwalnianiu [H5], [H7], [H8]. Taki stan rzeczy jest zrozumiały, z uwagi na fakt, że rozpatrywane modele są niezwykle uproszczone i charakteryzuje je szereg poważnych ograniczeń [84, 85]. Z drugiej jednak strony jeśli porównać ustalone w farmakopei polskiej [78] punkty czasowe i ilości uwolnionego API z kompozytów trójskładnikowych to wyraźnie widać, że kompozyt z osadzoną krzemionką zaprezentowany w pracy [H8] może jawić się jako układ o modyfikowanej szybkości uwalniania.

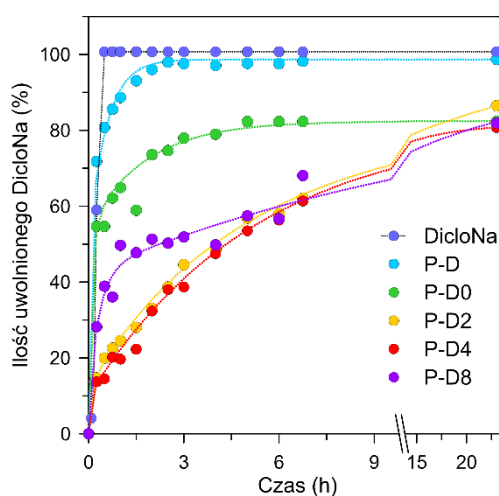
Wyniki zaprezentowane w pracach [H7] i [H8] wzbogacają wiedzę na temat stałych dyspersji substancji aktywnych w usieciowanych matrycach polimerowych, a także na temat wpływu żelu krzemionkowego i polietylosilseskwioksanu utworzonych w różnych warunkach pH na strukturę kompozytów i szybkość uwalniania API. Wyniki badań uzyskane przy użyciu różnych metod są spójne i pozwalają w sposób satysfakcjonujący wyjaśnić przyczynę różnic w szybkości desorpcji substancji aktywnej z utworzonych kompozytów. Wskazują też możliwe drogi rozwoju metody syntezy kompozytów, opartej na wytwarzaniu *in situ* fazy nieorganicznej w stałej dyspersji substancji aktywnej w polimerze. Wyniki dalszych prac nad metodą zaprezentowano w publikacji [H9]. Przede wszystkim znacząco udoskonalono etap tworzenia stałej dyspersji diklofenaku sodu w ziarnach polimeru XAD7. Wykorzystując 87% roztwór wodny etanolu [86] możliwe było rozpuszczenie na tyle dużej ilości diklofenaku sodu, że jednokrotne nasączenie ziaren XAD7 doprowadziło do uzyskania stałej dyspersji (P-D), w której lek stanowił ~46% całkowitej masy próbki. Taka ilość wprowadzonego do XAD7 leku jest ponad dwukrotnie większa w porównaniu do stałej dyspersji prezentowanej w pracach [H7] i [H8]. Wprowadzenie leku powoduje ogromny wzrost wielkości ziaren (aż o ~40%) w stosunku do niemodyfikowanych ziaren XAD7, a także deformację struktury wewnętrznej, przy zachowaniu drobnoziarnistego charakteru. Szczegółowa obserwacja topografii powierzchni wskazuje na niehomogeniczne rozproszenie diklofenaku sodu w matrycy. Do podobnych wniosków prowadzą wyniki analizy DSC i XRD, które sugerują obecność w XAD7 nanodyspersji diklofenaku sodu obok różnej wielkości krystalitów. Wprowadzenie tak dużej ilości leku do XAD7 skutkuje nie tylko redukcją objętości porów o ~50%, a S_{BET} o ~90% w stosunku do XAD7, ale także pojawieniem się nowej grupy mezoporów przy D_p ~31 nm.

Obok rodzaju matrycy polimerowej [H5], ważnym czynnikiem kontrolującym szybkość dyfuzji DicloNa jest rodzaj wprowadzonej fazy nieorganicznej do stałej dyspersji [H8], stanowi ona bowiem swoisty rodzaj membrany przenikającej ziarna kompozytu i odpowiada za szybkość dyfuzji zarówno cząsteczek roztworu akceptorowego, jak i substancji czynnej. Aby podnieść skuteczność fazy nieorganicznej w modyfikacji tempa uwalniania diklofenaku sodu, zastosowano do jej wytworzenia dwa prekursor (3-aminopropyl)triethoxysilan (APTES, ang (3-Aminopropyl)triethoxysilane) będący źródłem grup aminowych i TEOS zmieszane w różnym stosunku molowym [H9]. Mieszanie prekursorów wprowadzono na drodze pęcznienia ziaren stałej dyspersji diklofenaku sodu. Następnie układ taki wystawiono na działanie par roztworu wodnego amoniaku, aby zainicjować procesy hydrolizy i polikondensacji, a w konsekwencji doprowadzić do wytworzenia żelu krzemionkowego modyfikowanego grupami aminowymi (sfunkcjonalizowana krzemionka)

w stałej dyspersji. Wybór APTES jako prekursora podyktowany był wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi na temat jego kluczowej roli w tworzeniu nośników o modyfikowanym tempie uwalniania API [87-89], braku lub niskiej cytotoksyczności materiałów otrzymanych z jego udziałem [90], a w niektórych przypadkach nawet poprawy biokompatybilności takich materiałów [91].

Wszystkie kompozyty otrzymane przez wytworzenie sfunkcjonalizowanej krzemionki są w zasadzie nieporowate. O amorficznym charakterze utworzonej fazy świadczy szerokie pasmo na dyfraktogramie z maksimum przy $2\theta \approx 22^\circ$ [92]. Obecność drugiego pasma w zakresie $2\theta \approx 5^\circ-10^\circ$ również ma związek z nowo utworzoną strukturą, w której występują grupy aminowe [93]. Porównanie dyfraktogramów zmierzonych dla kompozytów o różnej zawartości aminowych grup funkcyjnych sugeruje zmiany w obrębie Diclona, włącznie z pojawieniem się fazy amorficznej bądź nanodyspersji leku. Do podobnej konkluzji prowadzi analiza krzywych DSC dla kompozytów. Wraz ze wzrostem ilości grup aminowych w układzie intensywność endotermicznego pików z maksimum przy 282°C , który odpowiada topnieniu diklofenaku sodu maleje aż do jego całkowitego zaniku. Proces amorfizacji leku, który wydaje się towarzyszyć powstawaniu żelu krzemionkowego zarówno modyfikowanego grupami aminowymi [H9], jaki i niemodyfikowanego [H8], w stałej dyspersji jest dość zaskakujący. Z drugiej jednak strony argumenty przytoczone w pracy [H8] dowodzące, że taki proces zachodzi wydają się być przekonujące. Nieco inne wyjaśnienie procesu amorfizacji zaprezentowano w pracy [H9] z uwagi na zastosowanie innych prekursorów. Przede wszystkim założono tam, że proces współkondensacji produktów hydrolizy TEOS-u i APTES-u przebiega w sposób analogiczny w stałej dyspersji diklofenaku sodu, jak i pod jej nieobecność. W związku z tym, przyjęto model zaproponowany przez Osaka i współ. [94] i Golub i współ. [95], w którym postuluje się powstawanie w warunkach zasadowych cząstek pierwotnych SiO_2 z grupami aminowymi obecnymi zarówno wewnątrz, jak i wystającymi z ich powierzchni, w postaci szczotki. Cząstki łącząc się tworzą większe skupiska i aglomeraty, w których występują obszary grup aminowych mające zdolność do łatwej adsorpcji cząsteczek wody. Na obecność w kompozytach sfunkcjonalizowanej krzemionki o strukturze opisanej powyżej mogą wskazywać krzywe DSC, bowiem dla tych materiałów zarejestrowano bardzo szeroki pik endotermiczny (z maksimum przy ok. 200°C) o niskiej intensywności. Sygnał ten nie pojawia się natomiast na krzywych DSC w materiałach niemodyfikowanych grupami aminowymi. Konsekwencją takiej struktury sfunkcjonalizowanej krzemionki jest specyficzne zachowanie się tej fazy. Po pierwsze, wraz ze wzrostem ilości grup aminowych wzrasta nie tylko ilość zaadsorbowanej przez nie wody, ale najprawdopodobniej również cząsteczek etanolu powstających w procesie hydrolizy obu prekursorów. To zaś przyczynia się do rozpuszczania się kryształów diklofenaku sodu obecnych w matrycy polimerowej. Po drugie, obecność warstwy zbudowanej z grup aminowych między cząstkami pierwotnymi zapewne zapobiega ponownej krystalizacji leku w trakcie suszenia kompozytów. Małe wartości parametrów charakteryzujących porowatość potwierdzają sugerowaną strukturę sfunkcjonalizowanej krzemionki osadzonej w stałej dyspersji diklofenaku sodu. Widma ^{29}Si NMR sugerują istnienie trójwymiarowej sieci sfunkcjonalizowanej krzemionki zakotwiczonej w P-D. Bez względu na ilość APTES-u zastosowaną do wytworzenia tej fazy, przeważająca ilość atomów

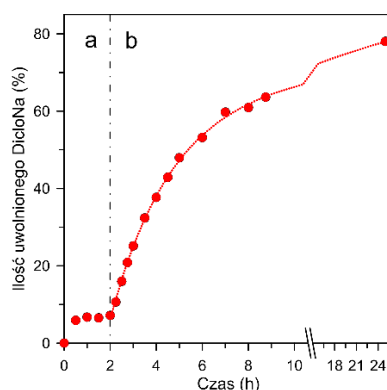
krzemu biorących udział w budowie sfunkcjonalizowanej krzemionki tworzy połączenia typu $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{-Si}(\text{-O-Si})_3$, o czym świadczy intensywność pasma T^3 przy przesunięciu $-67,6$ ppm. Co ciekawe, intensywności pasm T^2 i T^1 są znacznie mniejsze i maleją (szczególnie intensywność T^1) dla sieci powstającej z mieszaniny prekursorów o coraz większej zawartości APTES-u. Podobnie wygląda sytuacja z intensywnościami pasm Q^3 i Q^4 . Świadczy to o spadku udziału zarówno pojedynczych, izolowanych grup silanolowych (Q^3), jak i mostków siloksanowych (Q^4) w strukturze sieci. Towarzyszy im zmniejszenie udziału atomów krzemu mających w swoim otoczeniu dwie grupy silanolowe tj. $\text{Si}(\text{-O-Si})_2(\text{OH})_2 - \text{Q}_2$, aż do ich całkowitego zaniku gdy liczba moli APTES-u jest ośmiokrotnie większa od TEOS-u. W oparciu o zaprezentowane wyniki ^{29}Si NMR można przyjąć, że modyfikowany grupami aminowymi żel krzemionkowy występuje w P-D w postaci nanocząstek, które dość ściśle przylegając do siebie (z uwagi na duży dodatek czynnika sieciującego jakim jest TEOS) tworzą nierozpuszczalną membranę. Wraz ze wzrostem udziału APTES-u w mieszaninie prekursorów, rośnie wielkość cząstek pierwotnych budujących fazę krzemionkową [88, 94], ale maleje ich zdolność do tworzenia większych, usieciowanych agregatów (z uwagi na niewielką ilość TEOS-u). W konsekwencji faza krzemionkowa modyfikowana grupami aminowymi utworzona z mieszaniny prekursorów o dużym udziale APTES-u w stosunku do TEOS-u łatwo rozpuszcza się w kontakcie z roztworem wodnym (P-D8) [88]. Do takich wniosków skłania także analiza krzywych uwalniania diklofenaku sodu w buforze o $\text{pH} = 6,8$ (rys.10) [H9].



Rys. 10. Krzywe desorpcji diklofenaku sodu do płynu akceptorowego o $\text{pH} = 6,8$ [H9]

Ich przebieg jednoznacznie wskazuje, że skład mieszaniny prekursorów ma zdecydowane znaczenie dla kinetyki desorpcji diklofenaku sodu z kompozytów. Na rysunku 10 wyraźnie widać, że wprowadzenie sfunkcjonalizowanej krzemionki do P-D skutecznie ogranicza nie tylko niekontrolowaną i szybką desorpcję leku tuż po zanurzeniu kompozytów (P-D2, P-D4 i P-D8) w płynie akceptorowym, ale również efektywnie spowalnia ten proces tak, że trwa on przez ok. 24 godziny. Jeśli przyrzeć się uważnie profilom uwalniania DicloNa to widać wyraźnie, że ilość uwolnionego leku w ciągu pierwszej godziny mieści się poniżej 30%, a po 4 godzinach

wynosi ~50% dla większości kompozytów z osadzoną sfunkcjonalizowaną krzemionką. Dla porównania wprowadzenie niemodyfikowanego żelu krzemionkowego do stałej dyspersji (P-D0) ogranicza gwałtowną desorpcję zdecydowanie słabiej, ale po godzinie desorbuje się ponad 50% DicloNa [H9]. Co ciekawe, podobną redukcję efektu gwałtownej desorpcji zanotowano w przypadku opisanym w pracy [H8]. Można więc przyjąć, że wpływ niemodyfikowanego żelu krzemionkowego na proces uwalniania DicloNa z XAD7 jest jednakowy bez względu na zawartość diklofenaku sodu w układzie. Niestety nieco obniżona jest wydajność desorpcji diklofenaku sodu, bowiem w trakcie 24 godzin uwalnia się go jedynie nieco ponad 80% ze wszystkich trójskładniowych kompozytów [H9].



Rys. 11. Krzywa uwalniania diklofenaku sodu do płynu roztworu HCl (a), a następnie do buforu fosforanowego o pH = 6,8 (b) [H9]

Dla form dojelitowych, z których właściwe uwalnianie API rozpoczyna się dopiero w jelitach przewidziany jest dwuetapowy sposób badania uwalniania substancji aktywnej. Polega on na początkowej desorpcji API w roztworze HCl (pH = 1,2, czas trwania 2 h), a następnie w buforze o pH = 6,8 (rys. 11) [H9], przy czym dla form dojelitowych dopuszcza się uwalnianie do 10% w środowisku kwasowym [78]. Do wytwarzania dojelitowych form aplikacyjnych klasycznie stosuje się różnego rodzaju polimery rozpuszczalne tylko w płynach o odczynie obojętnym bądź alkalicznym. Stąd pierwszy etap uwalniania ma potwierdzić odporność wytworzonej otoczki na środowisko kwasowe. Jak widać na rysunku 11, ilość zdesorbowanego diklofenaku sodu z kompozytu z osadzoną sfunkcjonalizowaną krzemionką w środowisku kwasowym nie przekracza 10%. Po przeniesieniu kompozytu do buforu krzywa uwalniania leku ma podobny przebieg do tej prezentowanej na poprzednim rysunku, przy czym efektywność uwalniania jest nieco mniejsza (rys. 11).

Wyniki uzyskane dla kompozytów typu polimer–diklofenak sodu–krzemionka sfunkcjonalizowana są niezwykle ciekawe i potwierdzają, że obserwowany proces uwalniania z nich diklofenaku sodu zależy od kilku czynników, m.in. od siły i rodzaju oddziaływań cząsteczek leku ze składnikami kompozytu, charakteru chemicznego poszczególnych składników układu i możliwej ich erozji, a także od struktury wewnętrznej układu, która wpływa na zdolność dyfuzji zarówno cząsteczek leku, jak i rozpuszczalnika. Wzajemne nakładanie się wspomnianych efektów zapewnia ciągle uwalnianie diklofenaku sodu w danym reżimie czasowym. Ponadto otrzymane kompozyty

typu polimer–diklofenak sodu–krzemionka sfunkcjonalizowana niemal całkowicie spełniają wymagania stawiane nośnikom o modyfikowanej szybkości uwalniania. Z drugiej strony biorąc pod uwagę zaprezentowane krzywe desorpcji diklofenaku uzyskane dla roztworów o różnym pH, można domniemywać, że kompozyty te po pewnej optymalizacji mogą zostać wykorzystane w tworzeniu doustnych wielozbiornikowych form dojelitowych o przedłużonym uwalnianiu. O stosunkowo dużym potencjale aplikacyjnym zaprezentowanych kompozytów z osadzoną sfunkcjonalizowaną krzemionką decyduje również wysoka zawartość diklofenaku sodu, która oscyluje w granicach ~ 27%, co odpowiada obecności 50 ± 5 mg diklofenaku sodu w 200 mg kompozytu.

4 C3) Podsumowanie

W cyklu publikacji [H1] – [H9] zaprezentowano metodę syntezy nowych kompozytów typu polimer-krzemionka w oparciu o porowate matryce polimerowe. Otrzymane materiały poddano szczegółowej charakterystyce przy użyciu różnych metod badawczych w celu określenia ich właściwości fizykochemicznych. Dla układów zawierających dodatkowo substancję aktywną przeprowadzono badania dostępności farmaceutycznej tej substancji. Uzyskane wyniki stanowią oryginalny wkład w badania nad nowymi metodami syntezy kompozytów polimerowo-krzemionkowych i kompozytów zawierających substancję aktywną poprzez wytwarzanie sieci żelu krzemionkowego (modyfikowanego lub nie) we wnętrzu usieciowanego polimeru i nad strukturą makromolekularną otrzymanej sieci.

Zaproponowana koncepcja wytwarzania kompozytów typu polimer-substancja aktywna-krzemionkowa faza modyfikująca jest niezwykle atrakcyjna, szczególnie ze względu na łagodne warunki żelowania prekursora fazy nieorganicznej. Z uwagi na formę, w jakiej otrzymano kompozyty mogą one potencjalnie znaleźć zastosowanie do tworzenia wielozbiornikowych systemów dostarczania leków, nie tylko dla pojedynczych substancji aktywnych z grupy NLPZ, ale w przyszłości także dla kilku substancji równocześnie. Dobór składników wchodzących w skład kompozytu i optymalizacja procesu jego wytwarzania, np. pH środowiska reakcji, pozwalają uzyskać materiały, które spełniają wymagania stawiane nośnikom o modyfikowanej szybkości uwalniania. Na obecnym etapie badań zaprezentowana koncepcja syntezy została zaimplementowana do tworzenia systemów doustnych. Jednak najprawdopodobniej możliwa jest synteza tego typu materiałów także w formie długodziałających implantów, np. podskórnych. Nowatorskość zaproponowanego rozwiązania i możliwość dalszego rozwoju zaproponowanej metody to niewątpliwie istotne osiągnięcia niniejszego cyklu.

4 C4) Bibliografia

- [1] E.P. Barrett, L.G. Joyner, P.P. Halenda, *J. Am. Chem. Soc.* 73 (1951) 373-380.
- [2] S. Brunauer, P.H. Emmett, E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* 60 (1938) 309-319.
- [3] R. Baum, *Chem. Eng. News Archive* 74 (1996) 28-73.
- [4] D.P. Rotella, *ACS Chem. Neurosci.* 7 (2016) 1315-1316.
- [5] M. MacCoss, T.A. Baillie, *Science* 303 (2004) 1810.
- [6] S. Morgan, P. Grootendorst, J. Lexchin, C. Cunningham, D. Greyson, *Health Policy* 100 (2011) 4-17.
- [7] M. Sznitowska, R. Kalisz, *Biofarmacja*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2014.
- [8] N.Z. Knezevic, J.-O. Durand, *Nanoscale* 7 (2015) 2199-2209.
- [9] J.V. Natarajan, C. Nugraha, X.W. Ng, S. Venkatraman, *J. Control. Release* 193 (2014) 122-38.
- [10] S. Marchesan, M. Prato, *ACS Med Chem Lett* 4 (2013) 147-149.
- [11] A.Z. Wilczewska, K. Niemirowicz, K.H. Markiewicz, *H. Car. Pharmacol. Rep.* 64(5) (2012) 1020-1037.
- [12] C.T. Vogelson, *Modern Drug Discovery* 4(4) (2001) 49-50.
- [13] P. McGettigan, D. Henry, *PLoS Medicine* 10 (2013) e1001388.
- [14] J. Pazdur, *Post Nauk Med* s2/2011 (2011) 34-38.
- [15] M. Tuncay, S. Calis, H.S. Kas, M.T. Ercan, I. Peksoy, A.A. Hincal, *J. Microencapsul.* 17 (2000) 145-155.
- [16] J.G. Marques, V.M. Gaspar, E. Costa, C.M. Paquete, I.J. Correia, *Colloid Surf. B-Biointerfaces* 113 (2014) 375-383.
- [17] D. Krajišnik, A. Daković, J. Janičević, J. Milić, Chapter 8 - Natural and Modified Silica-Based Materials as Carriers for NSAIDs, in: B. Čalića (Ed.), *Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, Academic Press, Boston, 2017, pp. 219-258.
- [18] M.M. Grady, S.M. Stahl, *CNS Spectr.* 17 (2012) 63-69.
- [19] M. Rodríguez, J.L. Vila-Jato, D. Torres, *J. Control. Release* 55 (1998) 67-77.
- [20] W. Sawicki, M. Krasowska, *Farm. Pol.* 65 (2009) 59-68.
- [21] M.K. Kołodziejczyk, J. Kołodziejka, M.M. Zgoda, *Polimery Med* 42 (2012) 121-132.
- [22] R. Ravindranath, P.K. Ajikumar, N.B.M. Hanafiah, W. Knoll, S. Valiyaveetil, *Chem. Mat.* 18 (2006) 1213-1218.
- [23] H. Jo, F.D. Blum, *Chem. Mat.* 11 (1999) 2548-2553.
- [24] D.W. Lee, B.R. Yoo, *J. Ind. Eng. Chem.* 38 (2016) 1-12.
- [25] A. Kierys, M. Dziadosz, J. Goworek, *J. Colloid Interface Sci.* 349 (2010) 361-365.
- [26] I. Halasz, A. Kierys, J. Goworek, H.M. Liu, R.E. Patterson, *J. Phys. Chem. C* 115 (2011) 24788-24799.
- [27] R. Zaleski, A. Kierys, M. Grochowicz, M. Dziadosz, J. Goworek, *J. Colloid Interface Sci.* 358 (2011) 268-276.
- [28] M. Gorgol, M. Tydda, A. Kierys, R. Zaleski, *Microporous Mesoporous Mater.* 163 (2012) 276-281.
- [29] M. Prokopowicz, J. Lukasiak, A. Przyjazny, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* 15 (2004) 343-56.
- [30] P. Kortesus, M. Ahola, S. Karlsson, I. Kangasniemi, A. Yli-Urpo, J. Kiesvaara, *Biomaterials* 21 (2000) 193-198.
- [31] S. Radin, S. Falaize, M.H. Lee, P. Ducheyne, *Biomaterials* 23 (2002) 3113-3122.
- [32] J. Gallardo, P.G. Galliano, J.M.P. López, *Biomaterials* 23 (2002) 4277-4284.
- [33] K.S. Finnie, D.J. Waller, F.L. Perret, A.M. Krause-Heuer, H.Q. Lin, J.V. Hanna, C.J. Barbe, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 49 (2009) 12-18.
- [34] S. Zhang, Z. Chu, C. Yin, C. Zhang, G. Lin, Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 5709-5716.
- [35] M. Vallet-Regi, A. Ramila, R.P. del Real, J. Perez-Pariente, *Chem. Mat.* 13 (2001) 308-311.
- [36] Product information. Amberlite XAD Polymeric Resins, 2017. (Accessed 05.10.2018 2018).
- [37] R. Zaleski, A. Kierys, M. Dziadosz, J. Goworek, I. Halasz, *RSC Adv.* 2 (2012) 3729-3734.
- [38] A. Sienkiewicz, P. Krasucka, B. Charnas, W. Stefaniak, J. Goworek, *J. Therm. Anal. Calorim.* 130 (2017) 85-93.
- [39] O. Okay, *Prog. Polym. Sci.* 25 (2000) 711-779.
- [40] P.J. Dowding, B. Vincent, E. Williams, *J. Colloid Interface Sci.* 221 (2000) 268-272.
- [41] C. Ni, Z. Wang, X.X. Zhu, *J. Appl. Polym. Sci.* 91 (2004) 1792-1797.
- [42] http://www.druglib.com/druginfo/naprosyn/description_pharmacology/. (Accessed 04.10.2018 2018).
- [43] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00945>. (Accessed 04.10.2018 2018).
- [44] G.D. Maia, M. Giulietti, *J. Chem. Eng. Data* 53 (2008) 256-258.
- [45] F. Forni, G. Coppi, V. Iannuccelli, M.A. Vandelli, M.T. Bernabei, *J. Pharm. Sci.* 78 (1989) 25-27.
- [46] M. Thommes, K. Kaneko, A.V. Neimark, J.P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol, K.S.W. Sing, *Pure Appl. Chem.* 87 (2015) 1051-1069.
- [47] C.J. Brinker, G.W. Scherer, *Sol-Gel Science The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*, ACADEMIC PRESS, INC., San Diego, 1990.
- [48] S.H. Cypes, W.M. Saltzman, E.P. Giannelis, *J. Control. Release* 90 (2003) 163-169.
- [49] M. Lin, H.T. Wang, S. Meng, W. Zhong, Z.L. Li, R. Cai, Z. Chen, X.Y. Zhou, Q.G. Du, *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 1518-1526.
- [50] E. Barry, L.L. Borer, *Experiments with Aspirin*, *Journal of Chemical Education* 77(3) (2000) 354.
- [51] D.A. Loy, B.M. Baugher, C.R. Baugher, D.A. Schneider, K. Rahimian, *Chem. Mater.* 12 (2000) 3624-3632.

- [52] R. Baney, X. Cao, Polysilsesquioxanes, in: R. Jones, W. Ando, J. Chojnowski (Eds.), *Silicon-Containing Polymers*, Springer Netherlands, 2000, pp. 157-184.
- [53] D.Y. Zhao, J.L. Feng, Q.S. Huo, N. Melosh, G.H. Fredrickson, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Science* 279 (1998) 548-552.
- [54] C.T. Kresge, M.E. Leonowicz, W.J. Roth, J.C. Vartuli, J.S. Beck, *Nature* 359 (1992) 710-712.
- [55] J.S. Beck, J.C. Vartuli, W.J. Roth, M.E. Leonowicz, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, C.T.W. Chu, D.H. Olson, E.W. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10834-10843.
- [56] D. Avnir, T. Coradin, O. Lev, J. Livage, *J. Mater. Chem.* 16 (2006) 1013-1030.
- [57] M. Li, T.D. Li, *United States Pat.*, US20080102050A1 (2008) 1-10.
- [58] C. Gerardin, J. Reboul, M. Bonne, B. Lebeau, *Chem Soc Rev*, 42 (2013) 4217-4255.
- [59] R. Zaleski, *Nukleonika* 60 (2015) 795-800.
- [60] K.G. Lynn, M.H. Weber, *Positron Porosimetry*, in: Y.C. Jean, P.E. Mallon, D.M. Schrader (Eds.), *Principles and Applications of Positron and Positronium Chemistry*, World Scientific, Singapore, 2003, pp. 167-209.
- [61] G. Li, L. Wang, H. Ni, C. Pittman, Jr., *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 11 (2001) 123-154.
- [62] M. Handke, W. Jastrzebski, A. Kowalewska, W. Mozgawa, *J. Mol. Struct.* 924 (2009) 248-253.
- [63] C. Liu, Y. Liu, Z. Shen, P. Xie, D. Dai, R. Zhang, C. He, T. Chung, *Macromol. Chem. Phys.* 202 (2001) 1576-1580.
- [64] F. London, *J. Phys. Radium.* 8 (1937) 397-409.
- [65] R. Ditchfield, *Mol. Phys.* 27 (1974) 789-807.
- [66] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8251-8260.
- [67] T. Helgaker, M. Jaszuński, K. Ruud, *Chem. Rev.* 99 (1999) 293-352.
- [68] J. Baker, K. Wolinski, M. Malagoli, D. Kinghorn, P. Wolinski, G. Magyarfalvi, S. Saebo, T. Janowski, P. Pulay, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 317-335.
- [69] PQS version 4.0, *Parallel Quantum Solutions*, 2013 Green Acres Road, Fayetteville, Arkansas 72703.
- [70] M. Grochowicz, B. Gawdzik, *J. Porous Mat.* 20 (2013) 339-349.
- [71] N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50 (2000) 27-46.
- [72] J.Y. Lai, T.P. Wang, Y.T. Li, I.H. Tu, *J. Mater. Chem.* 22 (2012) 1812-1823.
- [73] A. Tuncel, E. Piskin, *J. Appl. Polym. Sci.* 62 (1996) 789-798.
- [74] A. Kierys, M. Grochowicz, P. Kosik, *Microporous Mesoporous Mater.* 217 (2015) 133-140.
- [75] M. Grochowicz, *J. Therm. Anal. Calorim.* 118 (2014) 1603-1611.
- [76] B. Jayanthi, P.K. Manna, S. Madhusudhan, G.P. Mohanta, R. Manavalan, *J. Appl. Pharm. Sci.* 1 (2011) 50-55.
- [77] C.I.F.a.D.A., Title 21 – Food and Drugs, Department of Health and Human Services (Continued), Subchapter B - Food for Human Consumption, Part 173 – Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption, Subpart A - Polymer Substances and Polymer Adjuvants for Food Treatment Section 173.5 - Acrylate-acrylamide resins, 2017.
- [78] *Farmakopea Polska IX*, in: W.M.i.P.B. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (Ed.) PTF Warszawa, 2011.
- [79] *E. Pharmacopeia, European Pharmacopeia 8th ed.*, Council of Europe, Strasbourg, 2014, p. 288.
- [80] L. Lopes, E.F. Molina, L.A. Chiavacci, C.V. Santilli, V. Briois, S.H. Pulcinelli, *RSC Adv.* 2 (2012) 5629-5636.
- [81] T. Iliescu, M. Baia, V. Miclăuș, *Eur. J. Pharm. Sci.* 22 (2004) 487-495.
- [82] M. Grochowicz, A. Kierys, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* 114 (2015) 91-99.
- [83] D. Avnir, *Acc. Chem. Res.* 28 (1995) 328-334.
- [84] J. Siepmann, N.A. Peppas, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48 (2001) 139-157.
- [85] P. Costa, J.M. Sousa Lobo, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123-33.
- [86] A.A. Saei, F. Jabbaribar, M.A.A. Fakhree, W.E. Acree, A. Jouyban, *J. Drug Del. Sci. Tech.* 18 (2008) 149-151.
- [87] J.L. Paris, M.V. Cabanas, M. Manzano, M. Vallet-Regi, *ACS Nano* 9 (2015) 11023-33.
- [88] L. Contessotto, E. Ghedini, F. Pinna, M. Signoretto, G. Cerrato, V. Crocellà, *Chem.-Eur. J.* 15 (2009) 12043-12049.
- [89] N.H.N. Kamarudin, A.A. Jalil, S. Triwahyono, N.F.M. Salleh, A.H. Karim, R.R. Mukti, B.H. Hameed, A. Ahmad, *Microporous Mesoporous Mater.* 180 (2013) 235-241.
- [90] Z. Tao, B.B. Toms, J. Goodisman, T. Asefa, *Chem. Res. Toxicol.* 22 (2009) 1869-1880.
- [91] A.S. Morris, A. Adamcakova-Dodd, S.E. Lehman, A. Wongrakpanich, P.S. Thorne, S.C. Larsen, A.K. Salem, *Toxicol. Lett.* 241 (2016) 207-15.
- [92] X. Rios, P. Moriones, J.C. Echeverria, A. Luquin, M. Laguna, J.J. Garrido, *Chem. Phys.* 141 (2013) 166-174.
- [93] S.L.B. Lana, A.B. Seddon, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 13 (1998) 461-466.
- [94] S. Chen, S. Hayakawa, Y. Shirosaki, E. Fujii, K. Kawabata, K. Tsuru, A. Osaka, *J. Am. Ceram. Soc.* 92 (2009) 2074-2082.
- [95] A.A. Golub, A.I. Zubenko, B.V. Zhmud, *J. Colloid Interface Sci.* 179 (1996) 482-487.

5) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Poniżej zwięźle przedstawiam dorobek, który powstał zarówno z mojej inicjatywy, jak i we współpracy z innymi zespołami badawczymi. Omawiane tu artykuły mojego współautorstwa, oznaczyłam wg. spisu z załącznika 3 pkt II A).

5 A) Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

W ramach programu Socrates/Erasmus zostałam zakwalifikowana na studia za granicą w roku akademickim 2004/2005. Po przybyciu do Uniwersytetu w Limerick (University of Limerick) w Irlandii rozpoczęłam moje pierwsze badania naukowe w zespole prof. Kierana B. Hodnetta w Instytucie Nauki o Materiałach i Powierzchni (ang. *Materials and Surface Science Institute*), które dotyczyły syntezy mezoporowatych włókien krzemionkowych o uporządkowanej strukturze porów i wykorzystania ich do adsorpcji hemoproteiny cytochromu c. W wyniku tego projektu badawczego powstała moja praca magisterska pt. „Mesoporous Silica Fibres: Preparation, Characterisation and the Adsorption of Cytochrome c”.

Od października 2005 roku kontynuowałam działalność naukową w zespole kierowanym przez prof. dra hab. Jacka Goworka, początkowo jako słuchaczka Studiów Doktoranckich, a od października 2007 roku jako pracownik naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Adsorpcji Wydziału Chemii UMCS. W tym czasie przebywałam dwukrotnie na urlopie macierzyńskim (2006 i 2008).

W pierwszej fazie mojej działalności podjęłam badania nad mechanizmem termicznej degradacji czynnika porotwórczego znajdującego się wewnątrz szkieletu materiałów krzemionkowych typu MCM-41. Badania prowadziłam w szerokim zakresie temperatur zarówno w powietrzu, jak i w atmosferze beztlenowej tj. warunkach uniemożliwiających spalanie substancji organicznej w porach krzemionki. Zastosowanie różnych technik badawczych pozwoliło na identyfikację produktów powstających w czasie rozpadu czynnika porotwórczego. Przyczyniło się to pogłębienia wiedzy dotyczącej mechanizmu rozpadu matrycy porotwórczej, co pozwoliło określić warunki gwarantujące zachowanie właściwego charakteru krzemionki po procesie kalcynacji. Ma to praktyczne znaczenie dla dalszych modyfikacji materiałów krzemionkowych o regularnej strukturze. Ponadto badałam zdolności sorpcyjne materiałów krzemionkowych, z porów których nie usunięto cząsteczek surfaktantu. Taki dwufazowy układ (SiO_2 -surfaktant) można przyrównać do żelu krzemionkowego modyfikowanego chemicznie. Uzyskane wyniki dowodzą, że układ ten posiada znaczne zdolności sorpcyjne, które są uzależnione od rodzaju surfaktantu budującego matrycę oraz od rodzaju sorbowanych substancji. Jeszcze w trakcie Studiów Doktoranckich nawiązałam współpracę z dr hab. Radosławem Zaleskim z Zakładu Metod Jądrowych Wydziału Matematyki, Fizyki i Informatyki UMCS, (która jest kontynuowana z powodzeniem aż do dziś) w zakresie badań nad właściwościami porowatych materiałów krzemionkowych przy zastosowaniu spektroskopii czasów życia pozytonów. PALS jest techniką, która pozwala badać rozmiary wolnych objętości obecnych w materiałach, dzięki istniejącej relacji pomiędzy średnim czasem życia orto-pozytu (trypletowego stanu związanego pozyton-elektron) a promieniem wnęki, w której zachodzi anihilacja. Ze względu na niewielkie rozmiary pozytu (~ 0.1 nm) PALS jest techniką

pomiarową, która może być wykorzystana do badań defektów materiałowych i przestrzeni zbyt małych, aby były dostępne dla klasycznie stosowanych metod badawczych służących określeniu wolnych przestrzeni wewnątrz materiałów (np. niskotemperaturowa adsorpcja/desorpcja azotu).

Wyniki powyższych badań zostały opublikowane w formie dziesięciu artykułów w periodykach o zasięgu międzynarodowym. Zaprezentowałam je również w pracy doktorskiej zatytułowanej „Właściwości i przemiany temperaturowe matryc micelarnych w porach materiałów krzemionkowych typu MCM-41”, której obrona odbyła się w styczniu 2010 roku.

5 B) Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Od października 2010 roku jestem zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Adsorpcji Wydziału Chemii UMCS w Lublinie, którego kierownikiem jest prof. dr hab. Jacek Goworek. Pracę na tym stanowisku kontynuuję do chwili obecnej.

W latach 2009 – 2012 jako wykonawca brałam udział w realizacji projektu badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt. „Procesy fizykochemiczne w ograniczonych przestrzennie ośrodkach nanoporowatych” (Numer projektu: N N204 131137), którego kierownikiem był prof. dr hab. Jacek Goworek. Zarówno tematyka, jak i prowadzone przeze mnie badania w ramach realizacji niniejszego projektu nie były związane z tematyką mojej pracy doktorskiej.

Badania prowadzone w ramach projektu N N204 131137 dotyczyły określenia właściwości materiałów porowatych nowej generacji, koncentrując się przede wszystkim na badaniu procesów fizykochemicznych zachodzących w skali nanometrowej z zastosowaniem techniki PALS. PALS umożliwia wykonanie pomiarów w funkcji temperatury lub ciśnienia (nie tylko mechanicznego, ale również wywieranego przez gaz wypełniający pory badanego materiału), dlatego wykorzystano go do monitorowania *in situ* zmian rozmiarów i koncentracji wolnych objętości wewnątrz materiału podczas adsorpcji i desorpcji *n*-heptanu. Badania w układzie *n*-alkan-sorbent dostarczyły niezwykle wartościowych informacji dotyczących mechanizmu sorpcji *n*-heptanu, w tym także kondensacji par wewnątrz porów materiałów krzemionkowych o uporządkowanej, jak i nieuporządkowanej strukturze. PALS wykorzystano także do obserwowania dynamiki przebiegu procesu sorpcji *n*-heptanu.

Wyniki badań zespołu uzyskane w trakcie realizacji projektu badawczego N N204 131137 zostały opublikowane w formie jedenastu publikacji, w tym ośmiu z moim udziałem, które wydano w czasopismach z listy filadelfijskiego Instytutu Informacji Naukowej [D10, P1, P4, P8- P10, P12, P13], a także były prezentowane na trzech międzynarodowych konferencjach naukowych.

Badania struktury materiałów w nanoskali z zastosowaniem techniki PALS kontynuowałam w latach 2014 – 2016, w trakcie realizacji kolejnego projektu badawczego pt. „Badanie struktury i własności materiałów kompozytowych i wieloskładnikowych materiałów organicznych metodą spektroskopii pozytonowej”, w którym także pełniłam rolę wykonawcy. W tym cyklu badań głównym celem było określenie rozmiarów wolnych objętości istniejących w ośrodkach modyfikowanych różnymi czynnikami zewnętrznymi. Ponadto została przeprowadzona weryfikacja ogólnie

przyjętego w analizie wyników PALS modelu kwantowo-mechanicznego i określono granice jego stosowalności. Dane uzyskane z moim udziałem w ramach realizacji tego grantu badawczego zostały przedstawione w postaci trzech oryginalnych artykułów w czasopismach z listy filadelfijskiej [P15, P21, P22], a także były prezentowane na dwóch międzynarodowych konferencjach naukowych.

Podjętą tematykę dotyczącą badania mechanizmu adsorpcji i desorpcji gazów przy użyciu techniki PALS kontynuuję we współpracy z dr. hab. Radosławem Zaleskim i dr. Markiem Gorgolem z Zakładu Metod Jądrowych UMCS, jak również z dr. Priyą Maheshwari z Radiochemistry Division, Bhabha Atomic Research Centre, Mumbai, India. Dotychczas uzyskane wyniki badań zostały opublikowane m.in. w formie artykułu w czasopiśmie *The Journal of Physical Chemistry C* [P24].

Po zakończeniu prac nad dysertacją doktorską, w 2010 roku zainteresowałam się nową tematyką badawczą, która skupia się wokół syntezy i charakterystyki materiałów kompozytowych typu polimer-tlenek nieorganiczny w oparciu o nowo opracowaną wraz z prof. dr. hab. Jackiem Goworkiem procedurę. Polega ona na wprowadzeniu prekursora tlenu nieorganicznego do wnętrza porowatego polimeru wykorzystując jego zdolność do pęcznienia. Wytworzenie nanocząstek tlenu przebiega przy zastosowaniu techniki zol-żel poprzez hydrolizę i polikondensację wprowadzonego prekursora w roztworze wodnym wybranych katalizatorów. Produktem wysokotemperaturowej obróbki tak uzyskanego kompozytu jest porowaty tlenek nieorganiczny. W oparciu o powyższą procedurę uzyskano kompozyty typu polimer-żel krzemionkowy oraz polimer-ditlenek tytanu, a po ich kalcynacji – porowaty SiO_2 oraz TiO_2 . Na podstawie badań nanokompozytów polimerowo-krzemionkowych i materiałów czysto krzemionkowych, które przeprowadzono przy użyciu nowoczesnych technik eksperymentalnych, przeanalizowano zespół czynników związanych z transformacją alkoksycjanów i formowaniem się żelu krzemionkowego w ośrodku ograniczonym przestrzennie, jakim jest porowaty polimer. Pierwsze wyniki badań zostały opublikowane w formie artykułu [P1], a także zaprezentowano je na międzynarodowej konferencji naukowej MOLMAT2010 we Francji. Praca ta jest pierwszą z cyklu artykułów poświęconych syntezie i charakterystyce materiałów kompozytowych typu polimer-tlenek nieorganiczny [P4 – P7, P9, P13, P16 – P19]. Dalsze prace nad tymi materiałami były prowadzone we współpracy z dr. Martą Grochowicz z Zakładu Chemii Polimerów Wydziału Chemii UMCS, z wymienionymi już wcześniej pracownikami z Zakładu Metod Jądrowych Wydziału Matematyki, Fizyki i Informatyki UMCS, a także z dr. Istvanem Halaszem z Centrum Badań i Rozwoju w PQ Corporation w Conshohocken w stanie Pensylwania, USA. Synteza, modyfikacja i charakterystyka materiałów kompozytowych i żeli krzemionkowych otrzymanych w wyniku obróbki kompozytów były także przedmiotem badań prowadzonych przez mgr. Patrycję Krasucką. Uzyskane wyniki będą stanowiły część rozprawy doktorskiej mgr. Patrycji Krasuckiej w otwartym przewodzie doktorskim, w którym pełnię rolę promotora pomocniczego [P19, P20, P23].

Rozwinięciem zagadnienia syntezy porowatych kompozytów typu polimer-żel krzemionkowy była próba syntezy takiego materiału metodą polimeryzacji suspensyjno-emulsyjnej we współpracy z dr. Martą Grochowicz. Porowaty kompozyt w formie mikrosfer otrzymano poprzez polimeryzację trimetakrylanu trimetylopropanu w obecności mezofazy krzemionkowej, tj. materiału MCM-41,

który w swojej sieci porów zawierał cząsteczki matrycy porotwórczej, a następnie usunięcie matrycy porotwórczej w procesie ekstrakcji. Wyniki badań nad tym układem zostały opublikowane w 2011 roku w [P3]. Wydaje się, że otrzymany materiał ma duży potencjał aplikacyjny jako nośnik substancji aktywnej umożliwiającą modyfikację tempa jej uwalniania. W związku z powyższym, złożyłam wniosek o finansowanie projektu badawczego w ramach konkursu Miniatura 2 pt. „Wpływ rodzaju mezofazy krzemionkowej i polimerowej na kinetykę transportu substancji aktywnej z powstałego porowatego kompozytu”. Złożony wniosek został zaopiniowany pozytywnie i otrzymał finansowanie na realizację ujętych w nim zadań. Realizacja projektu rozpoczęła się formalnie z dniem 15 września 2018 r.

We współpracy z dr n. farm. Reginą Kasperek-Nowakiewicz i dr. n. farm. Łukaszem Zimmerem z Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie prowadziłam badania właściwości fizykochemicznych doustnych postaci leków. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w formie dwóch artykułów [P23 i P24].

W 2018 roku w wyniku współpracy 15 naukowców z 13 różnych europejskich ośrodków naukowych został złożony wniosek OC-2018-1-22983 pt. „Structuring functional porous materials at different scales” o finansowanie w ramach Europejskiego Programu Współpracy Naukowo-Technicznej (European Cooperation in Science and Technology), the COST Open Call OC-2018-1. Rolę głównego wnioskodawcy pełni w nim dr Stefan Wuttke z Wydziału Chemii Uniwersytetu Ludwika i Maksymiliana w Monachium (Department of Chemistry, Ludwig-Maximilians Universität München) w Niemczech, natomiast mi przypadła rola „the Secondary Proposer”.

