Dr Marta Grochowicz Zakład Chemii Polimerów Wydział Chemii Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

Załącznik 3a

do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Autoreferat w języku polskim

Lublin, 2019

Autoreferat

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

28 czerwca 2005 – uzyskanie tytułu zawodowego: magister chemii. Praca magisterska pt. Synteza i badanie właściwości fizyko-chemicznych kopolimerów 1-winylo-2-pirolidonu ze szczególnym zwróceniem uwagi na możliwości zastosowania ich jako adsorpcyjne wypełnienia kolumnowe w chromatografii gazowej Promotor: prof. dr hab. Barbara Gawdzik (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin)

19 października 2009 – uzyskanie stopnia naukowego: doktor nauk chemicznych. Praca doktorska pt. Wpływ budowy chemicznej i funkcyjności monomerów na właściwości polimerowych mikrosfer Promotor: prof. dr hab. Barbara Gawdzik (Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin).

3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

15 lutego 2010 – nadal: adiunkt w Zakładzie Chemii Polimerów, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

1 października 2009 – 14 lutego 2010 – asystent w Zakładzie Chemii Polimerów, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie.

- 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:

Funkcjonalizowane mikrosfery polimerowe – synteza, charakterystyka wybranych właściwości i możliwe zastosowania

- 4 B) Wykaz publikacji stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego (Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa).
 - [W1] Marta Grochowicz, Łukasz Szajnecki, Patent nr PL 226351 B1 na wynalazek pt. "Sposób otrzymywania porowatych, monodyspersyjnych mikrosfer kopolimerowych do zastosowania jako wypełnienia chromatograficzne" udzielony w 2017 roku przez Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

Mój wkład w powstanie tego patentu polegał na stworzeniu koncepcji syntezy porowatych monodyspersyjnych mikrosfer kopolimerowych, otrzymaniu takich

materiałów, ich charakterystyce i zastosowaniu w charakterze wypełnień kolumn do wysokosprawnej chromatografii cieczowej oraz przygotowaniu tekstu. Mój udział procentowy wynosi: 85%

[H1] Marta Grochowicz[∞], Łukasz Szajnecki, Barbara Gawdzik, 4VP-TRIM composite polymer particles and their application as adsorbents, Adsorption Science and Technology 33 (2015) 609–616

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, syntezie polimerów porowatych oraz ich charakterystyce, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 80%. I $F_{2015} = 0,633$

[H2] Marta Grochowicz[∞], Poly(glycidyl methacrylate-co-1,4dimethacryloyloxybenzene) monodisperse microspheres – synthesis, characterization and application as chromatographic packings in RP-HPLC, Reactive and Functional Polymers 137 (2019) 1–10

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, syntezie materiałów oraz ich charakterystyce, interpretacji wyników badań oraz zredagowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy wynosi 100%. I $F_{2017} = 2,975$

[H3] Marta Grochowicz[∞], Przemysław Pączkowski, Barbara Gawdzik, Diels-Alder reaction as a tool to modify the surface of polymeric microspheres, Adsorption Science and Technology 33 (2015) 677–684

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, syntezie materiałów oraz ich charakterystyce, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 65%. IF₂₀₁₅ = 0,633

[H4] Marta Grochowicz[∞], Przemysław Pączkowski, Barbara Gawdzik, Investigation of the thermal properties of glycidyl methacrylate – ethylene glycol dimethacrylate copolymeric microspheres modified by Diels-Alder reaction, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 133 (2018) 499–508

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, syntezie polimerów oraz ich charakterystyce, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 70%.

 $IF_{2017} = 2,209$

[H5] Marta Grochowicz[∞], Investigation of the thermal behavior of 4-vinylpyridinetrimethylolpropane trimethacrylate copolymeric microspheres, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 118 (2014) 1603–1611

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, syntezie materiałów oraz ich charakterystyce, interpretacji wyników badań oraz zredagowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy wynosi 100%. I $F_{2014} = 2,042$

[H6] Marta Grochowicz[∞], Barbara Gawdzik, Magdalena Jaćkowska, Bogusław Buszewski, *Thermal characterization of polymeric anion exchangers with a dendrimeric structure*, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 114 (2013) 955–961

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, syntezie monomeru i polimerów porowatych oraz ich charakterystyce, interpretacji wyników badań oraz zredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

 $IF_{2013} = 2,206$

[H7] Marta Grochowicz[∞], Barbara Gawdzik, Magdalena Jaćkowska, Bogusław Buszewski, *Investigation of the thermal behavior of new silica-polymer anion exchangers*, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 112 (2013) 885–891

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, charakterystyce termicznej materiałów, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 70%. $IF_{2013} = 2,206$

[H8] Agnieszka Kierys[∞], Marta Grochowicz, Patrycja Kosik, The release of ibuprofen sodium salt from permanently porous poly(hydroxyethyl methacrylateco-trimethylolpropane trimethacrylate) resins, Microporous and Mesoporous Materials 217 (2015) 133–140

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, syntezie materiałów polimerowych oraz ich charakterystyce, analizie i interpretacji wyników, współredagowaniu manuskryptu i uczestnictwie w przygotowaniu odpowiedzi na recenzje.

Mój udział procentowy szacuję na 60%. I $F_{2015} = 3,349$ [H9] Marta Grochowicz[∞], Agnieszka Kierys, Thermal characterization of polymersilica composites loaded with ibuprofen sodium salt, Journal of Analytical and Applied Pyrolysis 114 (2015) 91–99

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, syntezie polimerów oraz ich charakterystyce, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 90%. I $F_{2015} = 3,652$

[H10] 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

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, syntezie polimerów oraz ich charakterystyce, analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 70%. I $F_{2017} = 3,193$

Sumaryczny Impact Factor prac w cyklu [H1–H10]: 23,098 Średni udział [W1, H1–H10]: 78%

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

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna zatytułowana *Funkcjonalizowane* mikrosfery polimerowe - synteza, charakterystyka wybranych właściwości i możliwe zastosowania jest zwięzłym opisem wyników badań zawartych w cyklu dziesięciu artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports i oznaczonych symbolami [H1] – [H10] oraz patentu udzielonego przez Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej oznaczonego symbolem [W1].

Specyficzną formą w jakiej mogą być otrzymywane polimery są mikrosfery. Mogą one być utworzone przez polimery liniowe jak i polimery usieciowane o różnym stopniu usieciowania. Interesującą grupą mikrosfer polimerowych są te wysoko usieciowane o trwałej, rozwiniętej strukturze porowatej. W zależności od struktury chemicznej, wielkości średnic, wielkości powierzchni właściwej i rozkładu objętości porów względem ich średnic, odporności chemicznej, wytrzymałości mechanicznej i termicznej usieciowane mikrosfery polimerowe znajdują różnorodne zastosowania, m.in. jako wypełnienia kolumn stosowanych w chromatografii cieczowej (HPLC), jonowymiennej (IC) i wykluczania (SEC), adsorbenty w technice ekstrakcji do ciała stałego (SPE), nośniki do kontrolowanego uwalniania leków, nośniki do immobilizacji enzymów, katalizatory, czy jako porowate podłoża do syntezy białek [1-10].

Prowadząc badania naukowe w zespole prof. dr hab. Barbary Gawdzik podjęłam temat syntezy polimerów porowatych. W kręgu moich zainteresowań naukowych

znalazły się permanentnie porowate, usieciowane mikrosfery polimerowe, które testowałam m.in. jako wypełnienia kolumn do chromatografii cieczowej z odwróconym układem faz (RP HPLC). W oznaczeniach farmaceutycznych, kosmetycznych, biochemicznych, środowiskowych i produktów żywnościowych wykonywanych techniką RP HPLC najbardziej rozpowszechnionymi wypełnieniami są żele krzemionkowe modyfikowane hydrofobowymi łańcuchami węglowodorowymi o różnej długości (C₂, C₈, C₁₈, C₂₂ czy C₃₀) [11,12] i hydrofobowymi grupami arylowymi [13,14]. Stosowane są również związane fazy stacjonarne z polarnymi grupami funkcyjnymi, np.: -NH₂, -NO₂, -CN [15-17] oraz wypełnienia zawierające jednocześnie zarówno grupy hydrofobowe jak i hydrofilowe [18-20]. Wypełnienia wymienionych typów mogą być stosowane jedynie w ograniczonym zakresie pH (zwykle od 2 do 10) z uwagi na możliwość chemicznej degradacji żelu krzemionkowego [21,22]. Co więcej, pomimo wprowadzenia organicznych grup funkcyjnych w wypełnieniu z reguły odnotowuje się także obecność grup silanolowych. Te zaś mają zdolność do oddziaływania z analitami o charakterze polarnym, co w konsekwencji może prowadzić do pogorszenia jakości rozdziału chromatograficznego.

Pomimo wielu zalet kolumn chromatograficznych produkowanych na bazie żelu krzemionkowego i ich szerokiego zastosowania, oznaczenia chromatograficzne związków organicznych o charakterze zasadowym, peptydów oraz związków jonowych wykonywane są przy użyciu kolumn z wypełnieniami polimerowymi, które są stabilne w całym zakresie pH [21]. Mikrosferyczne polimerowe wypełnienia kolumn chromatograficznych stanowia głównie porowate kopolimery styrenu (ST) z diwinylobenzenem (DVB). Jednakże doświadczenia wynikające z ich stosowania w charakterze wypełnień kolumn do HPLC oraz sorbentów w technice SPE wskazują, że mają one ograniczone możliwości w analizie polarnych związków organicznych [23]. Dlatego też nieustannie prowadzone są badania zmierzające do otrzymywania mikrosfer polimerowych o mniej hybrofobowym charakterze niż materiał ST-DVB, ponieważ polimery powstałe z bardziej polarnych monomerów wykazują powinowactwo do znacznie szerszej gamy związków organicznych.

Jednym z podstawowych wymogów stawianych mikrosferom polimerowym używanym jako wypełnienia kolumn chromatograficznych jest ich średnica, która powinna mieścić się w zakresie 5–10 µm, oraz rozrzut wielkości średnic (wyrażany współczynnikiem zmienności CV), który powinien być jak najmniejszy. Z doniesień literaturowych wynika, że najbardziej użyteczną metodą syntezy monodyspersyjnych mikrosfer polimerowych o średnicach w zakresie 5–10 µm jest polimeryzacja dyspersyjna i polimeryzacja spęczniania przeprowadzana w różnych wariantach. Polimeryzacja dyspersyjna jest prostą, nieskomplikowaną metodą polimeryzacji, ale otrzymywane mikrosfery, pomimo że charakteryzują się bardzo małym CV, są nieporowate oraz nieusieciowane lub słabo usieciowane (z maksymalną ilością środka sieciującego nie przekraczającą 6% wagowych w stosunku do monomeru monowinylowego) [24-28].

Usieciowane mikrosfery otrzymuje się na drodze polimeryzacji spęczniania (z ang. *seed polymerization*). Technika ta opiera się w większości na kilkuetapowych metodach polimeryzacji, które prowadzone są w obecności ziarna polimerowego –

najczęściej mikrosfer polistyrenowych o średnicach około $1-2 \mu m$. Ziarno to stanowi prekursor kształtu, na którym nabudowuje sie właściwy polimer. Do otrzymywania mikrosfer polistyrenowych zazwyczaj stosowana jest polimeryzacja dyspersyjna lub emulsyjna. Jedną z pierwszych technik polimeryzacji w obecności ziarna polimerowego zastosował Ugelstad [29,30]. Metoda ta, zwana polimeryzacją wielostopniowego spęczniania, pozwala otrzymać monodyspersyjne mikrosfery polimerowe o średnicach z zakresu 1–20 µm. El-Aasser i współpracownicy [31] otrzymali mikrosfery polimerowe ST-DVB o średnicy 10 µm techniką seed emulsion polymerization. Polimeryzacja wielostopniowego spęczniania była modyfikowana także przez grupę Tuncela [32,33], która syntezowała mikrosfery ST-DVB oraz wprowadziła w ich strukturę funkcyjne monomery akrylowe, np. metakrylan 2-hydroksyetylu, kwas akrylowy i metakrylan glicydylu [34,35]. Materiały te zostały zastosowane jako wypełnienia kolumn do HPLC i przetestowane pod katem analizy białek [36,37]. Inny wariant techniki polimeryzacji w obecności ziarna polistyrenowego zaproponował zespół Sveca, nazywając ją staged templated suspension polymerization lub staged shape template polymerization [38,39]. W technice tej mikrosfery polistyrenowe, oprócz prekursora kształtu, pełniły też rolę środka porotwórczego. Używając metakrylanu glicydylu i dimetakrylanu glikolu etylenowego Svec i współpracownicy otrzymali monodyspersyjne mikrosfery o średnicach około 3 µm i 10 µm [39-41], a następnie przeprowadzili hydrolizę grup epoksydowych obecnych w polimerach otrzymując mikrosfery z grupami hydroksylowymi. Syntezowali także mikrosfery średnicy 5 µm stosując metakrylan 2-hydroksyetylu, dimetakrylan glikolu 0 etylenowego i metakrylan tert-butylu (będący prekursorem grup karboksylowych), przeprowadzając następnie ich modyfikację chemiczną [42]. Uzyskane sorbenty wykorzystali z powodzeniem jako fazy stacjonarne w wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Przedstawione techniki polimeryzacji spęczniania sprawdzają się w syntezie monodyspersyjnych mikrosfer polimerowych, ale ograniczają się do niewielkiej grupy monomerów sieciujących, głównie diwinylobenzenu i dimetakrylanu glikolu etylenowego [34-45]. Dlatego też podjęłam próbę opracowania metody syntezy monodyspersyjnych mikrosfer polimerowych z użyciem polimeryzacji spęczniania korzystając z metakrylowych monomerów sieciujących i 4-winylopirydyny (4VP) jako monomeru funkcyjnego. Temat ten stanowił główny cel badawczy grantu "*Synteza i właściwości sorbentów na bazie 4-winylopirydyny i komonomerów metakrylowych oraz ich zastosowanie jako faz stacjonarnych w HPLC wykorzystywanych w analizie pestycydów"* (NCN N N204 354140), w którym pełniłam rolę głównego wykonawcy. Wyniki przeprowadzonych badań stały się podstawą patentu "*Sposób otrzymywania porowatych, monodyspersyjnych mikrosfer kopolimerowych do zastosowania jako wypełnienia chromatograficzne"* [W1] oraz artykułu [H1].

W patencie [**W1**] przedstawiony został sposób na otrzymanie monodyspersyjnych mikrosfer kopolimerowych z 4-winylopirydyny i metakrylowych monomerów sieciujących: handlowo dostępnych alifatycznych dimetakrylanu glikolu etylenowego (EGDMA) i trimetakrylanu trimetylolopropanu (TRIM) oraz otrzymywanych według procedury opracowanej w Zakładzie Chemii Polimerów Wydziału Chemii UMCS

1,3,5-1,4-dimetakryloiloksybenzenu (14DMB) i aromatycznych trimetakryloiloksybenzenu (135TMB) [46]. Polimeryzację spęczniania prowadzono w obecności mikrosfer polistyrenowych (PS), które były prekursorem kształtu dla ostatecznego produktu. Mikrosfery PS otrzymano techniką polimeryzacji dyspersyjnej. Do syntezy mikrosfer kopolimerowych o monodyspersyjnym rozkładzie średnic wybrano wstępnie polimeryzację wielostopniowego spęczniania: w pierwszym etapie aktywowano ziarna PS toluenem lub mieszanina toluenu i ftalanu dibutylu, następnie prowadzono absorpcję mieszaniny monomerów i inicjatora polimeryzacji rodnikowej i ostatecznie w trzecim etapie polimeryzowano przygotowaną mieszaninę otrzymując właściwe mikrosfery. Prace nad optymalizacją procesu doprowadziły do wniosku, że do otrzymania monodyspersyjnych mikrosfer z 4-winylopirydyną wystarczy stosować polimeryzację jednokrotnego spęczniania [45,47,48]. Aktywację ziarna PS prowadzono z jednoczesnym procesem absorpcji komonomerów. W oparciu o analizę mikrografii SEM stwierdzono, że użycie ziarna PS jako prekursora kształtu nie zawsze prowadziło do otrzymania regularnych mikrosfer, ale czasami produkt końcowy przybierał formę "kapeluszy" lub "skorup" (Rys 1).



Rys. 1. Mikrografie SEM nietypowych produktów polimeryzacji spęczniania.



Rys. 2. Mikrografie SEM mikrosfer: A – poly(4VP-*co*-EGDMA); B – poly(4VP-*co*-TRIM); C – poly(4VP-*co*-14DMB); D – poly(4VP-*co*-135TMB) [**W1**].

Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że w wypadku użycia ziarna PS o wagowo średniej masie czasteczkowej (M_w) wiekszej niż 9 kDa, kopolimery typu 4VP-komonomer metakrylowy posiadały kształt "kapeluszy". Zjawisko to miało związek z procesem separacji faz występującym podczas polimeryzacji [49-51]. W wypadku stosowania ziarna PS o mniejszej wartości M_w, separacja faz w trakcie polimeryzacji przebiegała wolniej i w rezultacie możliwe było wytworzenie produktów w kształcie sferycznym. Stosując ziarna PS o M_w mieszczącej się w granicach 7,3–8,0 kDa przeprowadzono polimeryzację 4-winylopirydyny z komonomerami sieciującymi w stosunku molowym 1:1 oraz 1:2. Uzyskane mikrosfery typu poly(4VP*co*-EGDMA), poly(4VP-*co*-TRIM), poly(4VP-*co*-14DMB) i poly(4VP-*co*-135TMB) (Rys. 2) miały średnice od 5,8 do 8,5 µm i co ważne charakteryzowały się małym ich rozrzutem, wyrażonym współczynnikiem zmienności CV mieszczącym się w granicach 7-15%. Dodatkowo otrzymane materiały charakteryzowały się dobrze rozwiniętą strukturą porowatą, o czym świadczyła wielkość powierzchni właściwej (S_{BET}), obliczona metodą BET na podstawie wyników uzyskanych z niskotemperaturowej adsorpcji-desorpcji azotu [52]. Dla materiałów tych S_{BET} zawierała się w granicach $75-203 \text{ m}^2/\text{g}.$

Wyniki prac badawczych nad metodą polimeryzacji jednokrotnego spęczniania 4-winylopirydyny i trimetakrylanu trimetylolopropanu zostały zaprezentowane w artykule [H1]. W pierwszym etapie badań, mających na celu zbadanie wpływu ilości monomeru sieciującego na morfologię kopolimerów oraz ich strukturę porowatą, otrzymano materiały 4VP z TRIM przy względnym stosunku molowym 4VP:TRIM wynoszącym 2:1; 1:1; oraz 1:2. Podjęto próby syntezy kopolimerów używając ziarna PS o różnej wagowo średniej masie cząsteczkowej: $M_w = 23$ kDa oraz $M_w = 19,5$ kDa. Stwierdzono, że przy zachowaniu innych warunków syntezy, zastosowanie ziarna PS o określonej wartości M_w znacząco wpływało na morfologię poly(4VP-*co*-TRIM). Stosując ziarno PS o większej wartości M_w , otrzymano kopolimery w kształcie "kapeluszy". Natomiast użycie ziarna PS o $M_w = 19,5$ kDa prowadziło do uzyskania mikrosfer poly(4VP-*co*-TRIM) o średnicach odpowiednio 10,2; 8,5; 5,6 µm dla podanych wyżej względnych stosunków molowych 4VP:TRIM. Warto zaznaczyć, że bez względu na średnicę otrzymanych mikrosfer charakteryzował je niewielki rozrzut ich wielkości, a współczynnik CV wynosił około 7% (Rys. 3a).



Rys. 3. Mikrografie SEM (a, b) oraz AFM (c) mikrosfer poly(4VP-*co*-TRIM)2 otrzymanych z równomolowej mieszaniny komonomerów [**H1**].

W toku badań stwierdzono, że wraz ze zwiekszaniem ilości monomeru sieciujacego w mieszaninie reakcyjnej średnice otrzymywanych mikrosfer malały. Zjawisko to można było wytłumaczyć faktem, że przy większej ilości monomeru sieciującego (a niezmiennej ogólnej objętości mieszaniny reakcyjnej) powstające mikrosfery charakteryzowała większa gęstość usieciowania prowadząca do bardziej upakowanej sieci kopolimerowej. Struktura porowata kopolimerów była również zależna od ilości monomeru sieciujacego użytego do reakcji polimeryzacji. Taka zależność była już obserwowana zarówno dla mikrosfer syntezowanych techniką polimeryzacji speczniania [53-55] jak i tradycyjnej polimeryzacji suspensyjnej czy suspensyjnoemulsyjnej [46,56-58]. Można ją było wytłumaczyć mechanizmem formowania się struktury porowatej, który oparty jest na zjawisku separacji faz występującym pomiędzy tworząca się stała usieciowana siecia kopolimeru a otaczająca ja fazą ciekła złożona z rozpuszczalników i komonomerów [59]. W układzie o dużej zawartości TRIM separacja faz następowała później, tworzyły się mikrożele (zwane też nuclei) o małych rozmiarach, co prowadziło do utworzenia rozwiniętej struktury porowatej mikrosfer, a wartość S_{BET} dla kopolimeru najbardziej usieciowanego wynosiła 333 m²/g. Ze zmniejszaniem ilości monomeru sieciującego zaobserwowano spadek objętości porów $z 0,55 \text{ cm}^3/\text{g}$ do 0,21 cm $^3/\text{g}$, a maksima na krzywych rozkładu porów względem ich średnic (PSD; ang. Pore size distribution; uzyskane z gałęzi desorpcyjnej izotermy sorpcji azotu) przesunęły się w kierunku mniejszych wartości (z 60 nm do 12 nm). Dodatkowo, dla kopolimerów bardziej usieciowanych na wykresie PSD pojawiło się charakterystyczne maksimum przy około 4 nm, które było już obserwowane dla kopolimerów sieciowanych za pomocą TRIM [46,60-62]. Obecność tego maksimum przypisywana była istnieniu regularnej struktury sieci kopolimerowej na poziomie mikrostrukturalnym [60,61]. Analizy SEM (Rys. 3b) i AFM (Rys. 3c) ujawniły, że wewnętrzna struktura mikrosfer poly(4VP-co-TRIM) zbudowana była z pierwotnych regularnych, sferycznych *nuclei*, a przestrzenie pomiędzy nimi tworzyły pory o średnicach około 4 nm [H1].

Biorac pod uwagę strukturę chemiczną i wyznaczone parametry charakteryzujące porowatość nowo otrzymanych kopolimerów poly(4VP-co-TRIM), podjęto badania w kierunku oceny ich przydatności jako faz stacjonarnych w chromatografii cieczowej z odwróconym układem faz [H1]. Jako wypełnienia kolumny użyto mikrosfery poly(4VP-co-TRIM)2 otrzymane z równomolowej mieszaniny komonomerów. W celu oceny selektywności fazy stacjonarnej wybrano metodę Smith'a [63,64]. Jest to jedna z najcześciej stosowanych metod do oceny selektywności kolumn polimerowych. Bazuje ona na indeksach retencji wyznaczanych dla substancji testowych. Należa do nich: p-krezol i 2-fenyloetan-1-ol, których cząsteczki mogą oddziaływać z fazą stacjonarną na drodze wiązań wodorowych; toluen i nitrobenzen – wykazujące zdolność do oddziaływań dipolowych oraz N-metyloanilina, której cząsteczki wykazują charakter akceptora wiązania wodorowego. Należy jednak zauważyć, że jak było postulowane przez Gawdzik [65], żadna z używanych substancji testowych nie jest wskaźnikiem tylko jednego rodzaju oddziaływań, ale ich oddziaływania z fazą stacjonarną są sumą oddziaływań dipolowych, wodorowych i dyspersyjnych. W Tabeli 1 zaprezentowano wartości indeksów retencji substancji testowych wyznaczone w odniesieniu do indeksów retencji związków z szeregów homologicznych alkiloaryloketonów oraz alkilobenzenów.

Skala –	Indeks retencji I _x				
	Toluen	Nitrobenzen	<i>p</i> -Krezol	2-Fenyloetan-1-ol	N-Metyloanilina
alkilobenzeny alkiloaryloketony	720 1091	583 986	632 1023	203 692	614 1009

Tabela 1. Indeksy retencji substancji testowych wyznaczone na kolumnie poly(4VP-co-TRIM)2 [H1].

Metoda Smith'a opiera się na skali indeksów retencji alkiloaryloketonów. Jednakże związki te posiadają w swojej strukturze grupy estrowe, co może prowadzić do pewnych odchyleń wyznaczanych indeksów retencji, szczególnie wtedy, gdy badana faza stacjonarna oprócz pierścieni aromatycznych odpowiedzialnych za hydrofobowe oddziaływania typu π - π , posiada również inne mniej lub bardziej polarne grupy funkcyjne. W strukturze kopolimeru poly(4VP-co-TRIM)2 obecne były ugrupowania estrowe, a także zasadowy atom azotu w pierścieniu pirydyny (zawartość azotu wyznaczona za pomocą analizy elementarnej CHN wynosiła 2,54%), dlatego też wyznaczono indeksy retencji substancji testowych również w odniesieniu do alkilobenzenów [45]. Zaskakująca wydała się różnica w wartościach I_x p-krezolu i 2-fenyloetan-1-olu, których cząsteczki mogą być donorami wiązania wodorowego. Można ją było wyjaśnić biorąc pod uwagę budowę cząsteczek tych związków. p-Krezol ma budowę płaską i siła jego oddziaływania z fazą stacjonarną jest wypadkową oddziaływań π - π pierścieni aromatycznych i protonów z grupy –OH. Jednocześnie wolne pary elektronowe atomu tlenu mogą uczestniczyć w rezonansie z elektronami π pierścienia aromatycznego. Wśród możliwych struktur granicznych tworzonych przez cząsteczki p-krezolu istnieją takie, w których ładunek dodatni jest zlokalizowany na atomie tlenu. Umożliwia to oddziaływanie z wolną parą elektronową atomu azotu pierścienia pirydynowego obecnego w strukturze fazy stacjonarnej, a tym samym zwiększa retencję p-krezolu. Opisanemu zjawisku rezonansu z udziałem grupy -OH nie ulegaja cząsteczki 2-fenyloetan-1-olu.

Sprawność kolumny wypełnionej mikrosferami poly(4VP-*co*-TRIM)2 zbadano stosując mieszaninę alkilobenzenów. Na podstawie chromatogramów uzyskanych przy natężeniach przepływu fazy ruchomej w granicach od 1 do 2 ml/min (Rys. 4) obliczono wartości liczby półek teoretycznych (TPN) dla benzenu, które mieściły się w granicach $9 \times 10^3 - 1,63 \times 10^4$ m⁻¹. Rozdzielczości sąsiadujących pików zawierały się w przedziale 2,46-1,32. Ze wzrostem natężenia przepływu fazy ruchomej obserwowano nieznaczne pogorszenie sprawności kolumny, ale z zachowaniem satysfakcjonującej rozdzielczości pików, przy korzystnym skróceniu czasu analizy z 17 do 8 minut. Przeprowadzone badania wykazały, że mikrosfery poly(4VP-*co*-TRIM)2 mogą być z powodzeniem stosowane w charakterze faz stacjonarnych do RP HPLC.



Rys. 4. Chromatogramy rozdzielenia mieszaniny alkilobenzenów na kolumnie wypełnionej mikrosferami poly(4VP-*co*-TRIM)2. Warunki procesu: kolumna $100 \times 4,6$ mm; faza ruchoma: ACN/bufor fosforanowy pH 7, 50/50 (v/v); detektor UV 254 nm; rozdzielone anality: benzen (1); toluen (2); etylobenzen (3); propylobenzen (4); butylobenzen (5); pentylobenzen (6) [H1].

Mikrosfery kopolimerowe otrzymywane 4-winylopirydyny na bazie i metakrylowych monomerów sieciujących zawierają w swojej strukturze chemicznej zarówno ugrupowania arylowe jak i bardziej polarne grupy karbonylowe oraz zasadowe atomy azotu w pierścieniach pirydyny. Z tego względu można je nazwać funkcjonalizowanymi mikrosferami, a ich charakter chemiczny jest mniej hydrofobowy niż mikrosfer ST-DVB. Innym sposobem funkcjonalizacji mikrosfer polimerowych, poza bezpośrednią syntezą z monomerów zawierających grupy funkcyjne, jest modyfikacja chemiczna otrzymanych wcześniej mikrosfer. W celu przeprowadzenia modyfikacji chemicznej, mikrosfery wyjściowe powinny zawierać grupy funkcyjne, które w prosty sposób można przekształcić na drodze reakcji chemicznych w inne pożądane ugrupowania. Grupy oksiranowe są często używanymi ugrupowaniami wyjściowymi do dalszych przekształceń chemicznych [47,67-70,58]. W łagodnych warunkach ulegają one reakcjom zarówno z silnymi jak i ze słabymi nukleofilami zapewniając szerokie możliwości w projektowaniu struktury chemicznej polimeru. Grupy oksiranowe można wprowadzić do struktury mikrosfer na drodze polimervzacji metakrylanu glicydylu (GMA) z komonomerem sieciującym [56,58,71,72]. Mając na uwadze zalety monomeru GMA, podjełam syntezę monodyspersyjnych porowatych mikrosfer z GMA sieciowanych 1,4-dimetakryloiloksybenzenem (DMB) [H2]. Takie mikrosfery można poddać dalszym przekształceniom chemicznym, ale nawet bez modyfikacji są intersującymi materiałami. Zestawienie ugrupowań oksiranowych z estrowymi i arylowymi w strukturze mikrosfer wydaje się ciekawe i daje możliwość ich efektywnego wykorzystania jako fazy stacjonarne w RP HPLC. Opierając się na doświadczeniu zdobytym podczas pracy związanej z polimeryzacją jednokrotnego spęczniania [W1, H1], postawiłam sobie za cel otrzymać mikrosfery poly(GMA-co-DMB) [H2]. Zagadnienie związane z syntezą tego typu mikrosfer w oparciu o DMB

wydawało się interesującym, ale także trudnym zadaniem. Dodatkowo w żadnym z dostępnych doniesień literaturowych nie opisano syntezy mikrosfer metoda polimeryzacji spęczniania w oparciu o monomer będący w fazie stałej. W trakcie przeprowadzonych badań wykazano wpływ składu mieszaniny komonomerów oraz ilości użytego ziarna PS na średnice i strukturę porowatą otrzymanych mikrosfer. Stwierdzono, że zmiana względnego stosunku molowego monomerów GMA:DMB z 3:1 przez 2:1 do 1:1 nie wpłynęła istotnie na średnice mikrosfer, których wartości mieściły się w granicach 8,76 – 8,20 µm (z CV około 5%). Natomiast zmniejszanie ilości ziarna PS (o średnicy 2,5 µm) użytego w trakcie polimeryzacji z 0,6 g do 0,15 g spowodowało wzrost średnicy mikrosfer z 8,61 µm do 11,61 µm. Przy większym stosunku ilości monomerów do ilości PS, całkowita niezmienna objętość mieszaniny spęczniającej (zawierającej monomery, toluen i inicjator polimeryzacji) była większa, co w konsekwencji prowadziło do mikrosfer o większych średnicach. Spadek ilości ziarna PS skutkował również zwiększeniem rozrzutu średnic mikrosfer, do CV około 11%. Prawdopodobnie było to wynikiem zaburzenia procesu pęcznienia, co obserwowano już we wcześniejszych pracach [34]. Podczas zmniejszania ilości PS całkowita powierzchnia ziarna dostępna do spęcznienia malała, co utrudniało równomierne rozprowadzenie mieszaniny spęczniającej konsekwencji i W uniemożliwiło powstanie monodyspersyjnych mikrosfer po procesie polimeryzacji.

Bazując na wynikach z niskotemperaturowej adsorpcji-desorpcji azotu oraz obserwacjach wykonanych za pomocą skaningowego mikroskopu elektronowego podjęto próbę oceny wpływu warunków syntezy na strukturę porowatą mikrosfer poly(GMA-co-DMB). Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono, że przy dużej zawartości monomeru sieciującego DMB w mieszaninie z GMA (stosunek molowy 1:1) mikrosfery charakteryzowały się powierzchnią właściwą równą 353 m²/g, a przy zmianie stosunku molowego monomerów do 3:1 wartość ta spadła do 18 m²/g. Według mechanizmu zaproponowanego przez Cheng'a [73], formowanie struktury porowatej podczas polimeryzacji spęczniania rozpoczyna się od utworzenia i aglomeracji usieciowanych pierwotnych żelowych mikrosfer (nuclei [59]) w wyniku separacji faz zachodzącej pomiędzy nimi a ciekłą fazą diluenta zawierającą monomery, toluen oraz liniowy polistyren. Przy większej zawartości DMB stopień usieciowania pierwotnych mikrosfer był większy i zdolność do ich wzajemnego rozpuszczania się malała, co prowadziło do wydajnej separacji faz. W efekcie wewnętrzna struktura mikrosfer zbudowana była z równomiernie rozłożonych, ściśle upakowanych małych sfer powstałych w trakcie wiazania i aglomeracji mikrożeli. Powstałe pomiedzy nimi wolne przestrzenie wzajemnie ze sobą połączone, tworzyły pory z zakresu mikroi mezoporów. Przy małej zawartości DMB, separacja faz była utrudniona, słabo usieciowane mikrożele rozpuszczały się wzajemnie, mogły absorbować duże ilości rozpuszczalnika i w efekcie formowały duże aglomeraty z większymi porami pomiędzy nimi. Fakt ten miał odzwierciedlenie na wykresie PSD (Rys. 5). Ponadto ilość użytego do syntezy ziarna PS również wpływała na strukturę porowatą mikrosfer. Ze zmniejszaniem ilości PS obserwowano niewielki spadek wartości powierzchni właściwej oraz niewielkie zmiany objętości porów. Proces separacji faz zależy od ilości oraz rodzaju użytego rozpuszczalnika porotwórczego. W badanym układzie jego rolę pełnił toluen łącznie z rozpuszczonym w nim liniowym polistyrenem, w ilości 7%, 3,5% i 1,8% w odniesieniu do całkowitej objętości rozpuszczalnika. W wypadku większej ilości PS separacja faz zachodziła później przy większej konwersji monomerów do polimeru i tworzyła się sieć ściśle upakowanych małych sfer prowadząca do rozwiniętej struktury porowatej finalnych mikrosfer. Z drugiej strony, gdy ilość rozpuszczalnika porotwórczego malała, separacja faz zachodziła szybciej i dochodziło do utworzenia większych makrożelowych aglomeratów, a w konsekwencji zmniejszenia porowatości mikrosfer [H2]. Dodatkowo należy zauważyć, że na krzywych PSD (Rys. 5) dla wszystkich badanych kopolimerów poly(GMA-*co*-DMB) otrzymanych z różnych mieszanin polimeryzacyjnych, występowało charakterystyczne maksimum przy około 4 nm, obserwowane wcześniej również dla kopolimerów poly(4VP-*co*-TRIM) [H1]. Stąd można było wnioskować, że tworzenie struktury porowatej mikrosfer otrzymywanych na drodze polimeryzacji jednokrotnego spęczniania ze stałego komonomeru rozpoczyna się od powstania pierwotnych *nuclei*, analogicznie jak w tradycyjnej polimeryzacji suspensyjnej.



Rys. 5. PSD wyznaczone przy użyciu niskotemperaturowej sorpcji azotu [H2].

Znajomość struktury porowatej mikrosfer polimerowych, a szczególnie rozkładu objętości porów względem ich średnic, jest niezbędna przed ich zastosowaniem w charakterze wypełnień do chromatografii. Metoda niskotemperaturowej sorpcji azotu charakteryzuje materiały w stanie suchym. Jednak należy mieć na uwadze, że mikrosfery używane jako wypełnienia kolumn w HPLC znajdują się w kontakcie ciekła fazą ruchoma. Materialy polimerowe na skutek oddziaływania Z z rozpuszczalnikami organicznymi mają tendencję do pęcznienia. Wysoki stopień usieciowania polimerów w pewnym stopniu zapobiega temu zjawisku, ale nawet wówczas kontakt z rozpuszczalnikami może powodować zmiane struktury wewnetrznej mikrosfer. Z tego powodu wyznacza się rozkłady porów mikrosfer stanowiących wypełnienia kolumn metodą odwróconej chromatografii wykluczania (ISEC, ang. inverese size exclusion chromatography). W roli substancji wzorcowych wykorzystuje się toluen, ftalany i serię wzorców polistyrenowych o znanych ciężarach cząsteczkowych (M_w) i małym wskaźniku polidyspersyjności, a tym samym o znanej średnicy kłębków, w jakie formują się makrocząsteczki w rozpuszczalniku [74,75]. Aby zapobiec adsorpcji substancji testowych na powierzchni mikrosfer, jako fazę ruchomą stosuje się tetrahydrofuran (THF) [42,75,76]. Z danych otrzymanych metodą ISEC wyznaczono krzywe PSD dla mikrosfer poly(GMA-*co*-DMB)1 (Rys. 6).



Rys. 6. PSD wyznaczony przy użyciu ISEC dla mikrosfer poly(GMA-co-DMB)1 [H2].

Odnotowano wyraźne różnice w przebiegu krzywych PSD wyznaczonych dla suchego i spęcznionego kopolimeru (Rys. 5 vs Rys. 6). Po spęcznieniu w THF w strukturze mikrosfer ujawniły się mikropory, mezopory (PSD_{max} przy 44 nm) oraz makropory (PSD_{max} przy 180 nm). Poza tym całkowita objętość porów wyliczona na podstawie danych z ISEC była znacznie większa niż wyznaczona dla suchego kopolimeru, co świadczyło o zmianie jego struktury wewnętrznej w kontakcie z THF.

Ocenę sprawności i selektywność kolumny wypełnionej materiałem poly(GMAco-DMB)1 przeprowadzono podobnie jak w pracy [H1]. Satysfakcjonujący rozdział mieszaniny alkilobenzenów możliwy był przy zastosowaniu natężenia przepływu fazy ruchomej ACN/bufor fosforanowy o pH 7 (50/50 v/v) z zakresu 0,75 – 1,5 ml/min. Dwukrotne zwiększenie natężenia przepływu fazy ruchomej spowodowało skrócenie czasu analizy z 16 do 8 minut, przy nieznacznym pogorszeniu rozdzielczości pików. Liczba półek teoretycznych obliczona dla alkilobenzenów mieściła się w granicach $8,5 \times 10^3 - 1,2 \times 10^4 \text{ m}^{-1}$ i zmniejszała się ze wzrostem natężenia przepływu fazy ruchomej (Rys. 7).



Rys. 7. Zależność TPN od natężenia przepływu fazy ruchomej [H2].



Rys. 8. Chromatogramy rozdzielenia mieszanin testowych na kolumnie upakowanej mikrosferami GMA-DMB. Warunki procesu: kolumna $100 \times 4,6$ mm; faza ruchoma: ACN/bufor fosforanowy pH 7, 50/50 (v/v); natężenie przepływ 1ml/min; detektor UV 254 nm; kolejność elucji: alkiloaryloketony: 1-fenyloetan-1-on (1); 1-fenylopropan-1-on (2); 1-fenylobutan-1-on (3); 1-fenylopentan-1-on (4); 1-fenyloheksan-1-on (5); 1-fenyloheptan-1-on (6); alkilobenzoesany: benzoesan metylu (1); benzoesan etylu (2); benzoesan propylu (3); benzoesan butylu (4); benzoesan pentylu (5); *N*-alkiloaniliny: anilina (1); *N*-metyloanilina (2); *N*-etyloanilina (3); *N*-propyloanilina (4); *N*-pentyloanilina (5); *N*-heksyloanilina (6) etery alkilowo-arylowe: metoksybenzen (1); etoksybenzen (2); propoksybenzen (3); butoksybenzen (4) [H2].

Ocenę selektywności kolumny, oprócz wyznaczenia indeksów retencji substancji testowych [**H2**], oparto też na porównaniu rozdziału związków z szeregów homologicznych alkilobenzenów, alkilobenzoesanów, eterów alkilowo-arylowych i *N*-alkiloanilin (Rys. 8) [63-66]. Dla wszystkich związków wyznaczono indeksy retencji w oparciu o skalę alkiloaryloketonów. Z przebiegu krzywych na wykresie zależności I_x od liczby atomów węgla w cząsteczkach związków testowych (Rys. 9) można było wnioskować, że wypełnienie poly(GMA-*co*-DMB)1 oddziaływało najsilniej ze związkami z szeregu alkilobenzenów. Przeprowadzone badania pokazały, że retencja na badanym kopolimerze wynikała z występowania hydrofobowych oddziaływań π - π i odziaływań dipolowych, a w mniejszym stopniu z oddziaływań wodorowych.



Rys. 9. Zależność I_x od liczby atomów węgla w cząsteczkach związków mieszanin testowych [H2].

Mikrosfery kopolimerowe poly(GMA-co-DMB) posiadają w swojej strukturze reaktywne ugrupowania oksiranowe, mogą więc być poddane dalszym reakcjom chemicznej. Temat ten był przedmiotem grantu modyfikacji Miniatura 1 (2017/01/X/ST5/01592) przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki, którego byłam kierownikiem. Zaproponowałam modyfikację powierzchni mikrosfer poprzez reakcję szczepienia do ich powierzchni (grafting to) łańcuchów polimerów liniowych. Pilotażowe badania do grantu wykonałam na mikrosferach otrzymanych z metakrylanu glicydylu i dimetakrylanu glikolu etylenowego (EGDMA). Celem pracy [H3] była modyfikacja mikrosfer poly(GMA-co-EGDMA) oparta na reakcji Dielsa-Aldera. Wyjściowe porowate mikrosfery poly(GMA-co-EGDMA) otrzymano na drodze polimeryzacji suspensyjno-emulsyjnej. Obecność ugrupowań oksiranowych strukturze kopolimerów potwierdziła analiza ATR-FTIR (spektroskopia W w podczerwieni z transformacją Furiera wykonana metoda osłabionego całkowitego wewnętrznego odbicia), a w celu ich ilościowego oznaczenia przeprowadzono odwrotne miareczkowanie dioksanowym roztworem kwasu solnego. W oparciu o uzyskane wyniki obliczono liczbę epoksydową (LE) kopolimerów [57,58]. Wyznaczone doświadczalnie LE były mniejsze niż te wyliczone teoretycznie. Różnica ta mogła wynikać z: 1) ograniczonego dostępu kwasu solnego do grup oksiranowych położonych we wnętrzu mikrosfer; 2) częściowej hydrolizy grup oksiranowych w trakcie reakcji polimeryzacji prowadzonej w środowisku wodnym [77]. Na taka możliwość wskazywała analiza widm ATR-FTIR, na których obecne były pasm absorpcji przy około 3500 cm⁻¹ pochodzące od drgań grup hydroksylowych. Identyczną tendencję zauważono też w wypadku kopolimerów poly(GMA-co-DMB) [H2].



Rys. 10. Schemat syntezy i modyfikacji mikrosfer poly(GMA-co-EGDMA) [H3].

Reakcję otwierania pierścienia oksiranowego przeprowadzono z użyciem cyklopentadienylosodu (NaCp) (Rys 10). Proces ten miał na celu wprowadzenie do

struktury kopolimeru ugrupowania cyklopentadienylowego (Cp), które wykazuje dużą reaktywność w reakcji Dielsa-Aldera [78]. Przebieg reakcji monitorowano analizą ATR-FTIR oraz pomiarem liczby epoksydowej. Przeprowadzone badania wykazały, że po reakcji z NaCp, w strukturze mikrosfer nadal pozostawały grupy oksiranowe, w ilości mniejszej niż 50% w stosunku do wyjściowej. Można było podejrzewać, że reakcja zaszła głównie na powierzchni mikrosfer. Dodatkowo, w celu zbadania obecności i dostępności grup Cp w strukturze poly(GMA-*co*-EGDMA)Cp przeprowadzono modelową reakcję Dielsa-Aldera z markerem flurescencyjnym – *N*-(1-pirenylo)maleimidem. Mikrosfery poddane reakcji wykazywały efekt fluorescencyjny po naświetleniu promieniowaniem UV (Rys. 11), co potwierdziło



Rys. 11. Fotografia mikrosfer poly(GMA-*co*-EGDMA)80/20Cp (po lewej) i mikrosfer po reakcji z markerem fluorescencyjnym (po prawej). Zdjęcie wykonano pod lampą UV $(\lambda = 366 \text{ nm})$ [H3].

pomyślny przebieg reakcji. Kolejnym etapem modyfikacji była reakcja Dielsa-Aldera mikrosfer poly(GMA-co-EGDMA)Cp z bezwodnikiem maleinowym, który pełnił rolę dienofila oraz był prekursorem grup karboksylowych. Zostały one otrzymane następnej reakcji hydrolizy przyłaczonego bezwodnika maleinowego. W Zaproponowana metoda modyfikacji mikrosfer pozwoliła na otrzymanie porowatych sferycznych polimerów usieciowanych zawierających grupy karboksylowe, których obecność jest interesująca z punktu widzenia aplikacji takich materiałów jako sorbentów stosowanych w roli wypełnień kolumn w HPLC czy SPE. Wprawdzie jest to metoda kilkuetapowa, ale wprowadzenie grup karboksylowych do struktury mikrosfer na drodze prostej polimeryzacji kwasu akrylowego lub metakrylowego prowadzonej w środowisku wodnym nie daje pożądanych rezultatów.

Kontynuując badania nad reakcją modyfikacji mikrosfer poly(GMA-*co*-EGDMA) podjęłam próbę wyjaśnienia jej wpływu na odporność termiczną kopolimerów [**H4**]. Badania TG/DSC/FTIR (termograwimetria / różnicowa kalorymetria skaningowa) wykazały, że mikrosfery podstawowe były termicznie odporne w atmosferze obojętnej do temperatury około 210°C. Rozkład termiczny kopolimerów rozpoczynał się od depolimeryzacji fragmentów sieci kopolimerowej zbudowanej z jednostek poly(GMA), a na widmach FTIR gazowych produktów rozkładu, powstających w trakcie analizy TG, obserwowano pasma absorpcji charakterystyczne dla monomeru GMA. Jednocześnie analiza FTIR wskazała na emisję akroleiny, która powstała w wyniku egzotermicznej izomeryzacji grupy oksiranowej do karbonylowej w fazie gazowej w uwolnionym GMA [79]. Usieciowane fragmenty sieci kopolimerowej rozkładały się w zakresie 360–470°C, zależnie od ilości użytego monomeru sieciującego. Modyfikacja chemiczna mikrosfer z użyciem NaCp, a następnie bezwodnika maleinowego (MA) zmieniła przebieg ich degradacji termicznej. Kierując się rozmiarem porów obecnych w niemodyfikowanych mikrosferach, do dalszych reakcji wybrano poly(GMA-*co*-EGDMA)8/2. Mikrosfery te miały strukturę makroporowatą o stosunkowo niewielkiej objętości porów (0,12 cm³/g) i niewielkiej powierzchni właściwej (36 m²/g). Po reakcji modyfikacji wartość $T_{2\%}$ (temperatura, w której nastąpił 2% ubytek masy) określająca wytrzymałość termiczną materiałów nieznacznie się zmniejszyła, ale główny proces degradacji przesunął się w kierunku wyższych temperatur (Rys. 12).



Rys. 12. Krzywe TG i DTG mikrosfer poly(GMA-co-EGDMA) i modyfikowanych [H4].



Rys. 13. Widma FTIR mikrosfer poly(GMA-*co*-EGDMA)MA (czerwone) i poly(GMA-*co*-EGDMA)MA otrzymane po ogrzaniu do 300°C (niebieskie) [**H4**].

Proces degradacji termicznej mikrosfer poly(GMA-*co*-EGDMA)Cp i poly(GMA-*co*-EGDMA)MA był złożony i rozpoczynał się od rozpadu wiązań eterowych w grupie oksiranowej [**H4**, 80], a nie od depolimeryzacji jak w wypadku mikrosfer niemodyfikowanych. Ponadto emisja akroleiny, która powstawała w wyniku izomeryzacji GMA, potwierdzała, że w strukturze mikrosfer po reakcji z NaCp obecne były nieprzereagowane grupy oksiranowe. Różnice w przebiegu krzywych DTG

mikrosfer przed i po reakcji Dielsa-Aldera wynikać mogły z degradacji ugrupowań bezwodnika maleinowego w temperaturze około 346°C [81,82]. Jednak brak różnic w składzie gazowych produktów pochodzących z rozkładu obu kopolimerów mógł wskazywać na dodatkową reakcję, która przebiegła prawdopodobnie w wyższej temperaturze na powierzchni mikrosfer poly(GMA-*co*-EGDMA)MA. Analiza ATR-FTIR próbki podgrzanej do 300°C (Rys. 13) wykazała zanik pasm absorpcji pochodzących od drgań C=O (1858 cm⁻¹) i C-O-C (1082 i 909 cm⁻¹) z pierścienia bezwodnika. Przy jednoczesnym braku emisji gazowych produktów rozkładu można było wnioskować, że doszło do reakcji estryfikacji pomiędzy grupami bezwodnika a grupami hydroksylowymi, które powstały po reakcji otwarcia pierścienia oksiranowego. Przeprowadzone badania wykazały wpływ reakcji modyfikacji chemicznej na odporność termiczną mikrosfer polimerowych poly(GMA-*co*-EGDMA) i dostarczyły informacji na temat mechanizmu ich rozkładu termicznego.

Badania przedstawione w pracach [H3] i [H4] były również związane z moim udziałem w projekcie "Nanostructured Biocompatible/Bioactive Materials" (NANOBIOMAT; PIRSES-GA-2013-612484, Marie Curie Actions of the European Union's Seventh Framework Programme), w którym byłam jednym z wykonawców i zajmowałam się syntezą nowych materiałów posiadających specyficzne grupy funkcyjne.

Zastosowanie mikrosfer polimerowych jako sorbentów w różnych technikach chromatograficznych, w katalizie czy w syntezie na podłożu stałym stawia im wymagania nie tylko odnośnie budowy chemicznej, struktury porowatej, ale również odporności termicznej. Zasadnym było więc określenie wytrzymałości termicznej mikrosfer poly(4VP-*co*-TRIM) otrzymanych według sposobu podanego w pracy [**H1**]. Celem pracy [**H5**] było zbadanie wpływu budowy chemicznej kopolimerów 4-winylopirydyny na ich właściwości termiczne zarówno w atmosferze obojętnej jak i utleniającej. Na potrzeby badań dodatkowo otrzymano mikrosfery homopolimerowe poly(TRIM). Jednoczesna analiza TG/DSC/FTIR/QMS wykazała, że temperatura początku ubytku masy próbek kopolimerów była wyższa niż dla poly(TRIM) (Rys. 14). Obecność jednostek 4-winylopirydyny w strukturze kopolimerów (potwierdzona analizą CHN oraz FTIR) zwiększyła ich wytrzymałość termiczną. Z danych literaturowych wynika, że jednoetapowy rozkład homopolimeru poly(4VP) w atmosferze obojętnej rozpoczynał się w około 320°C [83,84].



Rys. 14. Krzywe TG i DTG mikrosfer poly(TRIM) i poly(4VP-*co*-TRIM) otrzymane w atmosferze helu (lewe) i powietrza (prawe) [**H5**].

Natomiast wartość T_{5%} (temperatura, w której nastąpił 5% ubytek masy) dla poly(TRIM) wynosiła 279°C, a dla badanych kopolimerów mieściła się w granicach 303–320°C [H5]. Należy podkreślić, że wartość $T_{5\%}$ była uzależniona od stopnia usieciowania kopolimerów. Pomimo że w kopolimerze 4VP-TRIM2:1 (otrzymanym z mieszaniny 4VP:TRIM o stosunku molowym 2:1) udział merów 4VP był duży, to jego stopień usieciowania był najmniejszy spośród otrzymanych materiałów, a to wpłyneło na obniżenie jego wytrzymałości termicznej. Analiza FTIR/QMS gazowych produktów rozkładu wykazała, że w początkowej fazie rozkładu próbek emitowana była pirydyna. Była ona jednym z głównych produktów degradacji termicznej fragmentów sieci kopolimerowej zbudowanych z jednostek 4VP i powstała na drodze pękania łańcuchów. Obecność na widmach FTIR pasm absorpcji pochodzących od grup karboksylowych (C=O oraz -OH) oraz przesunięte o 50°C w kierunku wyższych temperatur maksimum emisji dwutlenku wegla i wody sugerowało, że wydzielona pirydyna zadziałała jako katalizator hydrolizy wiązań estrowych wprowadzonych do sieci kopolimerowej przez TRIM. W atmosferze utleniającej nie obserwowano tak wyraźnych różnic w przebiegu degradacji termicznej mikrosfer poly(4VP-co-TRIM). Kopolimery rozkładały się w procesie dwuetapowym. W pierwszym etapie rozkładu z maksimum przy 320°C, zaobserwowano jednoczesną emisję pirydyny, dwutlenku węgla i wody, co dowiodło że egzotermiczny rozkład kopolimerów przebiegał równolegle poprzez procesy hydrolizy i utleniania. W drugim etapie rozkładu, z maksimum przy 480°C związanym z utlenieniem pozostałości powstałej w pierwszym etapie, obserwowano jedynie emisję wody, tlenku węgla i dużej ilości dwutlenku węgla. Przeprowadzona analiza termiczna kopolimerów poly(4VP-co-TRIM) wykazała, że mogą one być używane w temperaturach do około 280°C. Dodatkowo uzyskano informacje o możliwym przebiegu procesu degradacji termicznej kopolimerów 4-winylopirydyny i trimetakrylanu trimetylolopropanu.

Współpraca z prof. dr hab. Bogusławem Buszewskim i dr Magdaleną Jaćkowską z Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu umożliwiła mi udział w badaniach nad syntezą i charakterystyką nowych polimerów w formie mikrosfer, które można wykorzystać w roli wypełnień kolumn do chromatografii jonowej. Syntezę nowych materiałów oparto na modyfikacji mikrosfer typu 1,4DMH-TRIM (otrzymanych z 1,4-di(2-hydroksy-3-metakryloiloksypropoksy)benzenu i trimetakrylanu trimetylolopropanu), które posiadały w swojej strukturze grupy hydroksylowe (Rys. 15) [85].



Rys. 15. Struktura monomerów wyjściowych: a) 1,4-di(2-hydroksy-3metakryloiloksypropoksy)benzen, 1,4DMH; b) trimetakrylan trimetylolopropanu, TRIM; c) eter diglicydylowy butano-1,4-diolu, BDDE; d) metyloamina, MA; oraz fragment struktury otrzymanego szczepionego kopolimeru [**H6**].

Bazując na metodologii zaproponowanej przez grupę Pohl'a [86,87], polegającej na reakcji grup hydroksylowych z dwufunkcyjnym eterem diglicydylowym butano-1,4diolu (BDDE) i metyloaminą, otrzymano silnie rozgałęzione stacjonarne fazy polimerowe [4,88] zawierające w strukturze czwartorzędowe grupy amoniowe, które wykazywały dobrą selektywność w stosunku do analizowanych nieorganicznych i organicznych anionów [89,90]. Mikrosfery pokryte trzema, siedmioma, jedenastoma i piętnastoma warstwami rozgałęzionymi (Rys. 15) poddano analizie struktury porowatej jak również analizie termicznej. Praca [H6] miała na celu ocenę właściwości termicznych podstawowych i modyfikowanych mikrosfer oraz określenie wpływu reakcji modyfikacji powierzchni na te właściwości. Przebieg degradacji termicznej mikrosfer wyjściowych różnił się znacząco w porównaniu z mikrosferami modyfikowanymi, zarówno w atmosferze obojętnej jak i utleniającej (Rys. 16). Szczepione mikrosfery wykazywały odporność termiczną w atmosferze obojętnej do 295°C przy trzech warstwach szczepionych i do 327°C przy piętnastu warstwach, podczas gdy wyjściowe mikrosfery posiadały wartość T_{5%} równą 325°C. Zaskakująco



Rys. 16 Krzywe DSC i TG otrzymane dla mikrosfer podstawowych i modyfikowanych, w atmosferze obojetnej [**H6**].

wysoka termiczna mikrosfer pokrytych odporność piętnastoma warstwami rozgałezionymi wynikała najprawdopodobniej z reakcji sieciowania, która zaszła podczas procesu syntezy tego materiału, pomiędzy dwufunkcyjnym eterem BDDE i grupami -OH obecnymi na powierzchni mikrosfer szczepionych jedenastoma warstwami, gdzie zagęszczenie przyłączonych łańcuchów było duże. Fakt ten mógł tłumaczyć niższy niż spodziewany wzrost procentowej zawartości azotu w próbce polymer-15 warstw (z 1,29% przy 11 warstwach do 1,44% przy 15 warstwach). Analiza DSC wykazała, że endotermiczny dwuetapowy rozkład mikrosfer podstawowych poprzedzony był egzotermiczna reakcją dosieciowania w temperaturze około 150°C. W wypadku mikrosfer modyfikowanych nie obserwowano efektu pochodzącego od dosieciowania. Ich rozkład w atmosferze obojętnej rozpoczynał się od egzotermicznej autokatalitycznej reakcji utleniania szczepionych warstw organicznych, co potwierdzała emisja wody, amoniaku i dwutlenku wegla. Dodatkowo przeprowadzona analiza termiczna wskazała, że w strukturze otrzymanych mikrosfer pokrytych silnie rozgałęzionymi łańcuchami organicznymi znajdowały się zabsorbowane cząsteczki wody, a ich termodesorpcja była obserwowana w zakresie temperatury około 120-180°C. Duże ilości zaabsorbowanej wody zauważono też w strukturze wymieniaczy anionowych otrzymanych na bazie mikrosfer krzemionkowych zwiazanych kowalencyjnie z silnie rozgałęzionymi warstwami organicznymi [H7]. Materiały takie zostały otrzymane przez zespół prof. Buszewskiego w podobny sposób jak w wypadku szczepionych mikrosfer 1,4DMH-TRIM [91]. Analiza rozkładu termicznego w atmosferze obojetnej przyłaczonych do krzemionki warstw organicznych była tematem pracy [H7]. Przeprowadzone badania uzupełniły wiedzę na temat degradacji termicznej dyskutowanych w [H6] warstw organicznych. Czysta krzemionka nie ulegała rozkładowi termicznemu do 900°C, więc obserwowane efekty termiczne pochodziły jedynie od degradacji warstw organicznych. Wspomniana desorpcja czasteczek wody z modyfikowanych mikrosfer krzemionkowych miała miejsce w zakresie temperatury 130-210°C, a więc nawet wyższych niż w wypadku mikrosfer polimerowych. Ciepło desorpcji wzrastało wraz ze wzrastającą ilością przyłączonych warstw organicznych (krzywe DSC, Rys 17). Jednocześnie na krzywych TG obserwowano zwiększanie się ubytku masy odpowiadającego pierwszemu etapowi rozkładu (Rys. 17).



Rys. 17. Krzywe DSC i TG otrzymane dla czystej krzemionki i krzemionki pokrytej warstwami organicznymi [H7].

Analiza FTIR i MS gazowych produktów wydzielanych w trakcie ogrzewania wskazywała, że w tym zakresie temperatur emitowana była jedynie woda. Dodatkowo na brak zmian w strukturze badanych materiałów wskazywała analiza porównawcza widm FTIR mikrosfer podgrzanych do 230°C i nieogrzewanych. Jedyną obserwowaną zmianą był spadek intensywności pasma absorpcji przy około 3500 cm⁻¹ pochodzącego od drgań grupy –OH. Następny ubytek masy miał miejsce w temperaturze około 380°C i związany był z rozkładem warstw organicznych. Tak jak w wypadku mikrosfer polimerowych [**H6**] również i tutaj rozkład ten miał charakter egzotermiczny.

Usieciowane mikrosfery polimerowe o odpowiedniej budowie są również interesującymi materiałami stosowanymi jako nośniki do kontrolowanego uwalniania leków [92-101]. Stawia się im wiele wymagań odnośnie wielkości ziarna, biokompatybilności, zdolności do pęcznienia, odporności na biodegradację, a także obecności odpowiednich grup funkcyjnych w ich strukturze chemicznej. Cząsteczki leków mogą być wprowadzane do wnętrza mikrosfer na drodze ich chemicznego wiązania z nośnikiem lub w fizycznym procesie dyfuzji. Tworzenie wiązań chemicznych cząsteczek leków z nośnikiem jest skomplikowanym podejściem. Wymaga obecności odpowiednich reaktywnych grup funkcyjnych w strukturze obu składników systemu, utworzone wiązania nie mogą powodować zaniku właściwości terapeutycznych leku, a ponadto muszą one ulegać hydrolizie w środowisku, do którego będzie uwalniany lek. Wprowadzanie leku na drodze dyfuzji jest dużo prostsze i wykorzystuje zdolność mikrosfer do pęcznienia w rozpuszczalnikach organicznych. We współpracy z dr Agnieszką Kierys z Zakładu Adsorpcji UMCS podjęłam temat syntezy mikrosfer polimerowych, które mogą stanowić składnik systemów do kontrolowanego uwalniania leków. Wyniki badań nad układami typu polimersubstancja aktywna zostały przedstawione w pracach [H8-H10]. Do syntezy mikrosfer wybrano funkcyjny metakrylan 2-hydroksyetylu (HEMA). Jego polimer poly(HEMA) jest biokompatybilny i charakteryzuje się brakiem toksyczności. Znane są też przykłady zastosowania polimerów bazujących na HEMA w medycynie [102,103]. Stosując polimeryzację suspensyjno-emulsyjna mikrosfery otrzymano kopolimerowe poly(HEMA-co-TRIM) (oznaczone jako HT11 i HT21) oraz polimerowe poly(TRIM) (HT01). TRIM w tych układach pełnił rolę środka sieciującego i wpływał na tworzenie rozwinietej struktury porowatej mikrosfer. Następnie do wewnętrznej struktury tak utworzonych mikrosfer polimerowych wprowadzono, poprzez pęcznienie, etanolowy roztwór ibuprofenianu sodu (IBS). Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano stałą dyspersję leku w matrycach polimerowych. Analiza struktury porowatej mikrosfer wyjściowych metodą niskotemperaturowej adsorpcji-desorpcji azotu wykazała, że mikrosfery, w strukturze których obecny był HEMA, miały znacznie mniejszą powierzchnię właściwą i całkowitą objętości porów w porównaniu do mikrosfer poly(TRIM). Jednocześnie wyraźnie widoczne było przesunięcie maksimum krzywej PSD w kierunku większych porów. Takie różnice pomiędzy strukturą poly(TRIM) i poly(HEMA-co-TRIM) były zrozumiałe biorąc pod uwagę mechanizm tworzenia struktury porowatej na drodze separacji faz. Ze zmniejszającą się ilością monomeru sieciujacego TRIM proces separacji faz następował wcześniej, tworzyły się duże struktury makrożelowe [59] z dużymi przestrzeniami pomiędzy nimi, które w strukturze finalnych mikrosfer tworzyły duże mezopory oraz makropory. Dodatkowo należało uwzględnić wpływ użytego rozpuszczalnika porotwórczego – toluenu. Dla poly(TRIM) był on dobrym termodynamicznie rozpuszczalnikiem i opóźniał proces separacji faz. układzie polimeryzującym TRIM-HEMA/toluen oddziaływanie Natomiast W powstającego kopolimeru z rozpuszczalnikiem było słabsze, co przyspieszyło separację faz i doprowadziło do powstania mikrosfer o słabo rozwiniętej strukturze porowatej. Na krzywych PSD dla poly(TRIM) jak i kopolimerów obserwowano maksimum przy około 4 nm, opisywane również w pracach [H1] i [H2], co wskazywało na istnienie wcześniej kopolimerowej wspomnianej regularnej struktury sieci na poziomie mikrostrukturalnym. Wprowadzenie ibuprofenianu sodu z roztworu alkoholowego do wnętrza badanych mikrosfer było determinowane przez budowę chemiczną sieci polimerowych i ich strukture porowata. Przeprowadzone badania spektroskopowe układów polimer-lek potwierdziły obecność IBS w ich strukturze. W oparciu o uzyskane wyniki z niskotemperaturowej adsorpcji-desorpcji azotu oraz przebieg krzywych desorpcji leku do roztworu buforowego o pH 7,4 zasugerowano, że lek ulokował się w różny sposób w matrycach polimerowych. Po wprowadzeniu IBS do próbki HT01 zaobserwowano nieznaczny spadek parametrów charakteryzujących porowatość materiału HT01-IBS. Przy czym w strukturze mikrosfer HT01 nie występowały grupy hydrofilowe, które mogłyby silnie oddziaływać z cząsteczkami IBS. Stąd można było przypuszczać, że cząsteczki leku mogły głęboko penetrować strukturę wewnetrzna matrycy polimerowej i ulokowały sie w wolnych przestrzeniach pomiedzy mikrożelami bądź w mezoporach. Nieco inaczej sytuacja wyglądała w przypadku mikrosfer kopolimerowych. W ich strukturze znajdowały się grupy hydroksylowe, które mają zdolność oddziaływania z czasteczkami leku, a tym samym mogły utrudniać IBS efektywną penetrację wewnętrznej struktury mikrosfer. W rezultacie wydaje się, że czasteczki IBS osadziły się głównie w dużych porach mikrosfer kopolimerowych. Przebieg krzywych uwalniania IBS z przygotowanych matryc wydaje się potwierdzać te przypuszczenia (Rys. 18).



Rys. 18. Krzywe uwalniania ibuprofenianu sodu do roztworu buforu fosforanowego w temp. 37°C [**H8**].

Chociaż we wszystkich przypadkach widoczna była gwałtowna desorpcja leku w ciągu pierwszych piętnastu minut po zanurzeniu mikrosfer z IBS w medium akceptorowym, to ilość zdesorbowanego IBS zależała od rodzaju matrycy polimerowej. Z powodu słabej zwilżalności matrycy HT01 wodnym roztworem buforowym, ale także z uwagi na miejsca osadzenia IBS w jej wnętrzu, po wstępnej szybkiej desorpcji leku następowało jego wolne uwalnianie, którego wydajność po 30 godzinach wynosiła tylko około 40%. Natomiast desorpcja IBS z bardziej zwilżalnych mikrosfer HT11 i HT21 była znacznie efektywniejsza, a z HT21 lek został zresorbowany niemal w całości.

Efekt gwałtownej desorpcji leku z nośnika jest w większości przypadków niekorzystnym zjawiskiem. Dlatego stosuje się różne metody jego ograniczenia, m.in. poprzez "opłaszczanie" matryc z lekiem. Najczęściej w tym celu stosuje się polimery, np. Eudragity czy biopolimery [104-106], ale zastosowanie żelu krzemionkowego wydaje się być także efektywną metoda, jak wykazała Kierys i współpracownicy [107-109]. Mikrosfery poly(TRIM) oraz poly(HEMA-co-TRIM) z osadzonym lekiem stanowią układ, który można dość łatwo modyfikować cząstkami SiO₂ wykorzystując ich zdolność do pęcznienia w tetraetoksysilanie (TEOS, prekursor SiO₂) [109]. Mikrosfery z osadzonym IBS i spęcznione TEOS-em zostały poddane działaniu par znad roztworu wodnego kwasu solnego (środowisko kwasowe, A) lub wody amoniakalnej (środowisko zasadowe, B). W ten sposób zainicjowano procesy hydrolizy i kondensacji prekursora żelu krzemionkowego i w efekcie otrzymano kompozyty trójskładnikowe typu polimer-IBS-krzemionka. Biorąc pod uwagę różnicę warunków, w jakich otrzymano wspomniane kompozyty, zainteresowało mnie zagadnienie wyjaśnienia wpływu obecności leku oraz żelu krzemionkowego na ich właściwości termiczne. Szczegółową analizę tej kwestii zaprezentowano w pracach [H9] i [H10]. W oparciu o wyniki z niskotemperaturowej adsorpcji-desorpcji azotu stwierdzono, że wprowadzenie zarówno leku jak i żelu krzemionkowego do wnętrza mikrosfer polimerowych spowodowało znaczące obniżenie wartości powierzchni właściwej i całkowitej objętości porów tych kompozytów. Przy czym warto podkreślić, że rodzaj zastosowanego środowiska transformacji TEOS-u do SiO₂ wpłynął różnicująco na te parametry. O reorganizacji struktury wewnętrznej mikrosfer polimerowych na skutek wprowadzonych dodatków świadczą także mikrografie SEM (Rys 19). Pomimo obecności leku oraz SiO₂ w matrycy polimerowej, zachowała ona charakterystyczną dla polimerów tego typu strukturę ziarnistą.



Rys. 19. Mikrografie SEM wnętrza niemodyfikowanych mikrosfer kopolimeru HT11 (a); HT11 z osadzonym IBS (b); kompozytu trójskładnikowego typu HT11-IBS-SiO₂ z krzemionką wytworzoną w środowisku kwasowym DA (c) i zasadowym DB (d) [**H9**].

Jednocześnie w oparciu o mikrografie SEM nie można było zidentyfikować miejsca lokowania sie ani leku, ani wytworzonych w procesie polikondensacji cząstek żelu krzemionkowego. Z drugiej jednak strony przeprowadzona analiza termiczna wskazała, że obecność stałej dyspersji IBS, jak również cząstek żelu krzemionkowego w mikrosferach polimeru i kopolimerów wpłynęła na ich właściwości termiczne. Analiza TG wykazała, że w atmosferze obojętnej [H9] wyjściowe mikrosfery HT01 były stabilne termicznie do temperatury około 280°C. Wprowadzenie jednostek HEMA spowodowało obniżenie odporności termicznej kopolimerów HT11 i HT21 odpowiednio o około 5°C i 30°C (Rys. 20). Przy czym wyraźnie widoczne było, że wzrost ilości HEMA spowodował spadek wartości T_{5%} o 10%. Analiza krzywych TG oraz widm FTIR i MS emitowanych gazowych produktów rozkładu pozwoliła stwierdzić, że rozkład termiczny kopolimerowych mikrosfer wyjściowych rozpoczynał się od depolimeryzacji fragmentów sieci zbudowanych z poly(HEMA) (potwierdzony emisją HEMA), a następnie przebiegał poprzez α-rozpad wiązań C-H (potwierdzony emisją aldehydów) oraz β-rozpad wiązań C-H (potwierdzony emisją związków karboksylowych i winylowych).

W oparciu o krzywe TG otrzymane dla układów polimer-lek stwierdzono, że obecność leku podniosła odporność termiczną wszystkich materiałów. Przy czym największy wzrost $T_{5\%}$, aż o 30°C wykazał układ HT01-D. Natomiast w przypadku kopolimerów wartość $T_{5\%}$ zwiększyła się o około 20°C w porównaniu z wyjściowymi mikrosferami (Rys. 20). Tak duży wzrost odporności termicznej mikrosfer HT01 po wprowadzeniu IBS był związany najprawdopodobniej ze sposobem ulokowania leku w matrycy polimerowej HT01. Jak wykazano w pracy [**H8**], ze względu na budowę chemiczną i strukturę porowatą matrycy poly(TRIM), możliwe było osadzenie się IBS głęboko we wnętrzu mikrosfer.



Rys. 20. Krzywe TG mikrosfer wyjściowych oraz układów polimer-lek [H9].

Stała dyspersja leku (który w postaci soli jest stabilny termicznie do 370°C) w matrycach polimerowych pełniła rolę bariery utrudniającej przepływ ciepła oraz uwalnianie lotnych produktów rozkładu z próbki. Jednocześnie, jak wykazała analiza spektroskopowa gazowych produktów rozkładu, nie zaobserwowano zmiany mechanizmu degradacji matryc polimerowych w atmosferze obojętnej na skutek obecności ibuprofenianu sodu.

Wprowadzenie trzeciego komponentu - żelu krzemionkowego zarówno do układu polimer-lek jak i kopolimer-lek spowodowało dalszy wzrost wytrzymałości termicznej otrzymanych układów trójskładnikowych. Wzrostu wartości T_{5%} zależał znacząco od wybranej metody transformacji prekursora żelu krzemionkowego. Seria kompozytów otrzymana po wystawieniu na działanie par kwasu solnego wykazywała mniejsze wartości T_{5%} niż kompozyty otrzymane W warunkach zasadowych. Najprawdopodobniej zaobserwowane różnice wynikały z różnego przebiegu procesu kondensacji TEOS-u do żelu krzemionkowego. Przypuszczenie, że w warunkach kwasowych proces żelowania TEOS-u nie został zakończony, a w związku z tym w kompozytach nadal znajdowały się grupy silanolowe Si-OH, miało swoje uzasadnienie w przebiegu krzywych TG, DSC oraz na widmach MS gazowych produktów rozkładu. W zakresie temperatury 90 – 150°C z kompozytów wydzielała się woda, która była efektywnie zatrzymana przez grupy silanolowe. Natomiast emisja wody z serii kompozytów uzyskanych w środowisku zasadowym była dużo mniejsza. Z drugiej strony, po usunięciu cząsteczek wody z kompozytów, degradacja termiczna materiałów z serii kwasowej przebiegała wolniej w szerszym zakresie temperatur. Wynikało to prawdopodobnie z morfologii żelu krzemionkowego wytworzonego w matrycach polimer-lek. Powstałe w warunkach kwasowych cząstki żelu krzemionkowego były mniejsze niż te otrzymane w warunkach zasadowych [110] i w związku z tym wykazywały wiekszy efekt ekranowania utrudniając dyfuzję gazowych produktów rozkładu polimerów i IBS. Uzyskane wyniki pozwoliły wyciagnać wniosek, że obecność żelu krzemionkowego nie wpłyneła na skład gazowych produktów rozkładu matryc polimerowej i kopolimerowych. W zawiązku z powyższym można było przyjąć, że w atmosferze obojętnej mechanizm rozkładu mikrosfer był determinowany przez ich skład chemiczny.

W odróżnieniu od degradacji w atmosferze gazu obojętnego, na mechanizm rozkładu termicznego mikrosfer polimerowych w atmosferze utleniającej wpływała obecność zarówno IBS jak i żelu krzemionkowego [H10]. Widma FTIR gazowych produktów rozkładu wskazywały, że degradacja wyjściowych mikrosfer HT01 oraz HT11 i HT21 rozpoczynała się od rozkładu nieprzereagowanych grup metakrylowych (konwersja wiązań C=C w poly(TRIM) wynosiła 72%, a w kopolimerach HT11 i HT21 odpowiednio 78% i 90% [H8]). Dodatkowo na widmach FTIR gazowych produktów rozkładu mikrosfer kopolimerowych obecne były pasma absorpcji pochodzące od monomeru HEMA, potwierdzając tym samym, że przed procesem utleniania zaszła depolimeryzacja (Rys 21).



Rys. 21. Widma 3D FTIR gazów emitowanych podczas rozkładu mikrosfer wyjściowych HT11, z lekiem HT11-D i z krzemionką HT11-DA i HT11-DB, otrzymane w atmosferze utleniającej [H10].

W warunkach atmosfery utleniającej kompozyty typu polimer-lek wykazywały odporność termiczna większą o około 90°C w porównaniu do mikrosfer wyjściowych. W odróżnieniu od niemodyfikowanych mikrosfer, w których proces rozkładu odbywał się w czterech etapach, układy z lekiem uległy rozkładowi w trzech egzotermicznych etapach. Analiza widm FTIR gazowych produktów rozkładu nie wykazała emisji HEMA z próbek kopolimerowych w pierwszym etapie, jak miało to miejsce w atmosferze obojętnej [H9], a intensywność pasm absorpcji dwutlenku węgla (2357 cm⁻¹, 2311 cm⁻¹, 670 cm⁻¹) była znacząco większa niż pasm emitowanych związków karbonylowych (v C=O; 1745 cm⁻¹) (Rys. 21). Na tej podstawie można było wnioskować, że rozpad wiązań estrowych następował równocześnie z reakcjami utleniania i dekarboksylacji. Ponadto, dla materiału HT11-D na krzywych DTG oraz DSC zaobserwowano pik w temperaturze około 440°C związany z rozkładem IBS, a na widmie FTIR w paśmie absorpcji CO₂ pojawiło się ramię z maximum około 442°C (Rys. 21). Pokrywało się ono z maksimum emisji CO₂ w trakcie rozkładu termicznego ibuprofenianu sodu. Kolejne zmiany w przebiegu rozkładu termicznego matryc polimerowych zaszły po wprowadzeniu do ich wnętrza żelu krzemionkowego. Kompozyty typu polimer-lek-krzemionka rozkładały się w procesie egzotermicznym dwuetapowo. Dodatkowo w temperaturze do około 120°C występował 0,8 - 3,3% ubytek masy kompozytów. W oparciu o widma MS i FTIR gazowych produktów rozkładu stwierdzono, że w początkowym etapie ogrzewania kompozytów odbywała się emisja zaabsorbowanej wody. Jednocześnie na widmach FTIR gazowych produktów rozkładu kompozytów uzyskanych w środowisku kwasowym widoczne były też pasma absorpcji przy 2980 – 2850 cm⁻¹ (v C-H w grupach metylowych i metylenowych) oraz pasma przy 1052 cm⁻¹ (v C-O w alkoholach). Ich obecność była zwiazana z emisja etanolu. Był on produktem hydrolizy TEOS-u i najprawdopodobniej został uwięziony w strukturze kompozytów w trakcie ich syntezy. Główny rozkład kompozytów trójskładnikowych miał miejsce w zakresie temperatury 280-400°C, ale przebiegał wolniej i w szerszym zakresie temperatur dla kompozytów kwasowych. Miało to swoje wyjaśnienie we wspomnianej już wcześniej wielkości cząstek żelu krzemionkowego [H9], ale należy jeszcze wspomnieć o jednym efekcie. Mianowicie w trakcie wystawienia na działanie par kwasu solnego materiałów typu polimer-lek nasączonych prekursorem żelu krzemionkowego, oprócz jego hydrolizy mogło dojść również do reakcji ibuprofenianu sodu z HCl i powstania ibuprofenu oraz NaCl. Tak więc obecność zarówno żelu krzemionkowego jak i chlorku sodu w matrycach polimerowych powodowały efekt ekranowania i opóźniały ich rozkład termiczny. Wśród gazowych produktów rozkładu termicznego obu serii kompozytów trójskładnikowych obserwowano głównie emisję dwutlenku węgla i wody, a w dużo mniejszej ilości organicznych związków zawierających grupy karbonylowe i winylowe, tak jak w wypadku układów polimer-lek. W związku z tym można było stwierdzić, że procesy rozpadu wiązań estrowych, dekarboksylacji i utleniania przebiegały równolegle.

Przedstawione w cyklu publikacji [H1-H10] oraz w patencie [W1] rezultaty prac nad syntezą funkcjonalizowanych mikrosfer polimerowych, ich charakterystyką i możliwościami zastosowania pozwalają na następujące podsumowanie mojego osiągnięcia:

- ✓ opracowałam, na drodze bezpośredniej syntezy z monomeru funkcyjnego 4-winylopirydyny i metakrylowych monomerów sieciujących, metodę syntezy mikrosfer monodyspersyjnych, które można wykorzystać w charakterze wypełnień kolumn do RP HPLC. Metoda ta została zastrzeżona w patencie W1;
- ✓ otrzymałam monodyspersyjne mikrosfery z metakrylanu glicydylu i stałego monomeru sieciującego – 1,4-dimetakryloiloksybenzenu, które sprawdziły się jako wypełnienie kolumny do RP HPLC [H2];
- ✓ określiłam wpływ warunków syntezy na kształt, rozmiar i strukturę porowatą mikrosfer otrzymywanych na drodze polimeryzacji spęczniania [H1, H2] oraz polimeryzacji suspensyjno-emulsyjnej [H8];
- ✓ zaproponowałam metodę modyfikacji mikrosfer polimerowych na drodze reakcji Dielsa-Aldera [H3, H4];
- ✓ otrzymałam mikrosfery polimerowe i ich kompozyty z cząsteczkami leku jako potencjalne nośniki do uwalniania leków [H8];
- ✓ zbadałam wpływ modyfikacji chemicznej mikrosfer polimerowych na ich odporność termiczną i mechanizm rozkładu termicznego [H4-H7];
- ✓ określiłam wpływ organicznych i nieorganicznych komponentów na odporność termiczną i mechanizm rozkładu termicznego mikrosfer polimerowych [H9, H10].

Bibliografia

- 1. Gokmen M. T., Du Prez F. E. Prog Polym Sci. 37 (2012) 365-405.
- 2. Çelebi B., Acta Chromatogr. 29 (2017) 143–159.
- 3. Gölgelioğlu C., Bayraktar A., Celebi B., Uğuzdoğan E., Tuncel A. J Chromatogr. A 1224 (2012) 43–50.
- 4. Buszewski B., Jaćkowska M., Bocian S., Kosobucki P., Gawdzik B. J Sep Sci. 34 (2011) 601–608.
- 5. Sobiesiak M., Podkościelna B., 2010, Appl Surf Sci. 257 (2010) 1222–1227.
- 6. Maeda S., Nonaka T., Ogata T., Kurihara S. J Appl Polym. 102 (2006) 4791–4800.
- 7. Miletić N., Vuković Z., Nastasović A., Loos K. J Mol Catal B: Enzym. 56 (2009) 196–201.
- 8. Trytek M., Fiedurek J., Podkościelna B., Gawdzik B., Skowronek M. J Ind Microbiol Biotechnol. 42 (2015) 985–996.
- 9. Varde N. K., Pack D.W. *Expert Opin Biol Ther.* 4 (2004) 35–51.
- 10. Wang R., Zhang Y., Ma G., Su Z. Colloids Surf B Biointerfaces. 51 (2006) 93-99.
- 11. Caiali E., David V., Aboul-Enein H.Y., Moldoveanu S.C. J Chromatogr A 1435 (2016) 85–91.
- 12. Sultan Y., Magan N., Medina A. J Chromatogr B 971 (2014) 89-93.
- 13. Euerby M.R., Peterson P., Campbell W., Roe W. J Chromatogr A 1154 (2007) 138–151.
- 14. Croes K., Steffens A., Marchand D.H., Snyder L.R. J Chromatogr A 1098 (2005) 123–130.
- 15. Buszewski B., Jezierska M., Wełniak M., Berek D. J. High Resol. Chromatogr. 21 (1998) 267–281.
- 16. Rastegara L., Mighania H., Ghassempour A. Anal Biochem. 557 (2018) 123-130.
- 17. Zheng X.-L., Yu B.-S., Li K.-X., Dai Y.-N. Food Control 23 (2012) 245–250.
- O'Gara J.E., Alden B.A., Walter T.H., Petersen J.S., Niederlander C.L., Neue U.D. Anal Chem. 67 (1995) 3809–3813.
- 19. Bocian Sz., Nowaczyk A., Buszewski B. Talanta 131 (2015) 684-692.
- 20. Zhanga K., Liu X. J Pharm Biomed Anal. 130 (2016) 19-34.
- 21. High performance liquid chromatography: principles and methods in biotechnology, Katz E. Ed., J. Wiley & Sons, Michigan, 1996.
- 22. Kirkland J.J., Glajch J.L., Farlee R.D. Anal Chem. 61 (1989) 2-11.
- 23. High Performance Liquid Chromatography in Pesticide Residue Analysis, Tuzimski T., Sherma J. Ed., CRC Press, NY 2015.
- 24. Lok K.P., Ober C.K. Can J Chem. 63 (1985) 209-216.
- 25. Song J., Winnik M.A. Macromolecules 38 (2005) 8300-8307.
- 26. Horák D. J Polym Sci A Polym Chem. 37 (1999) 3785–3792.
- 27. Bamnolker H., Margel S. J Polym Sci Part A: Polym Chem. 34 (1996) 1857-1871.
- 28. Kim J. W., Suh K. D. Polymer 41 (2000) 6181–6188.
- 29. Ugelstad J. Macromol Chem. 179 (1978) 815-817.
- 30. Ellingsen T., Aune O., Ugelstad J., Hagen S. J Chromatogr. 535 (1990) 147-161.
- 31. Cheng C.M., Micale F.J., Vanderhoff J.W., El-Aasser M.S. J Polym Sci A Polym Chem. 30 (1992) 235–244.
- 32. Tuncel A., Tuncel M., Salih B. J Appl Polym Sci. 71 (1999) 2271-2290.
- 33. Tuncel A. J Appl Polym Sci. 71 (1999) 2291-2302.
- 34. Tuncel A., Tuncel M., Ergun B., Alagöz C., Bahar T. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 197 (2002) 79–94.
- 35. Camli T., Tuncel M., Senel S., Tuncel A. J Appl Polym Sci. 84 (2002) 414-429.
- 36. Unsal E., Camli S. T., Senel S., Tuncel A. J Appl Polym Sci. 92 (2004) 607-618.
- 37. Unsal E., Camli S. T., Senel S., Tuncel A. J Appl Polym Sci. 92 (2004) 3685–3696.
- 38. Galia M., Svec F., Frechet J.M.J. J Polym Sci A Polym Chem. 32 (1994) 2169–2175.
- 39. Smigol V., Svec F. J Appl Polym Sci. 46 (1992) 1439–1448.
- 40. Petro M., Svec F., Frechet J.M.J. Anal Chem. 69 (1997) 3131–3139.
- 41. Xu M., Peterson D. S., Rohr T., Svec F., Frechet J.M.J. Anal Chem. 75 (2003) 1011-1021.
- 42. Lewandowski K., Svec F., Frechet J.M.J. Chem Mater. 10 (1998) 385–391.

- 43. Unsual E., Camil S.T., Irmak T., Tuncel M., Tuncel A. Chromatographia 60 (2004) 553-560.
- 44. Unsual E., Camli S.T., Tuncel M., Senel S., Tuncel A. React Funct Polym. 61 (2004) 353-368.
- 45. Samatya S., Kabay N., Tuncel A. React Polym Sci. 70 (2010) 555–562.
- 46. Grochowicz M., Gawdzik B. J Porous Mat. 20 (2013) 339-349.
- 47. Bayraktar A., Saracoglu B., Golgelioglu C., Tuncel A. J Colloid Interf Sci. 365 (2012) 63-71.
- 48. Caglayan B., Unsual E., Camil S.T., Tuncel A. J Sep Sci. 29 (2006) 936–944.
- 49. Ito M., Furukawa Y., Minami H., Okubo M. Colloid Polym Sci. 286 (2008) 1335–1341.
- 50. Hao D.-X., Gong F.-L., Hu G.-H., Lei J.-D., Ma G.-H., Su Z.-G. *Polymer* 50 (2009) 3188–3195.
- 51. Srisopa A., Ali A.M.I., Mayes A.G. J Polym Sci Parta A: Polym Chem. 49 (2011) 2070-2080.
- 52. Brunauer S., Emmett P.H., Teller E. J Am Chem Soc. 60 (1938) 309-319.
- 53. Cheng C.M., Micale F.J., Vanderhoff J.W., El-Aasser M.S. J Polym Sci Part A: Polym Chem. 30 (1992) 235–244.
- 54. Kedem M., Margel S. J Polym Sci Part A: Polym Chem. 40 (2002) 1342–1352.
- 55. Benes M., Horák D., Svec F. J Sep Sci. 28 (2005) 1855–1875.
- 56. Maciejewska M., Kołodyńska D. Mat Chem Phys. 149-150 (2015) 43-50.
- 57. Grochowicz M., Gawdzik B., Bartnicki A. J Polym Sci Part A: Polym Chem. 47 (2009) 3190–3201.
- 58. Podkościelna B. J Appl Polym Sci. 120 (2011) 3020-3026.
- 59. Okay O. Prog Polym Sci. 25 (2000) 711-779.
- 60. Rohr T., Knaus S., Gruber H., Sherrington D. C. Macromolecules 35 (2002) 97-105.
- 61. Rosenberg J.E., Flodin P. Macromolecules 19 (1986) 1543-1546.
- 62. Grochowicz M., Bartnicki A., Gawdzik B. J Polym Sci Part A: Polym Chem. 46 (2008) 6165–6174.
- 63. Smith R.M. Chem Anal. 56 (1984) 256-262.
- 64. Smith R.M. J Chromatogr A 656 (1993) 381–415.
- 65. Gawdzik B. J Chrom A 549 (1991) 77-88.
- 66. Gawdzik B., Osypiuk J. J Chromatogr A 898 (2000) 13-20.
- 67. Maciejewska M. J Therm Anal Calorim. 119 (2015) 1147–55.
- 68. Maciejewska M. J Therm Anal Calorim. 126 (2016) 1777-1785.
- 69. Wang L., Li F., Yao M., Qiu T., Jiang W., Fan L.-J. React Funct Polym. 82 (2014) 66-71.
- 70. Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. Angew Chem Int Ed. 40 (2001) 2004–2021.
- 71. Rahman A., Iqbal M., Rahman F., Fu D., Yaseen M., Lv Y., Omer M., Garver M., Yang L., Tan T. *J Appl Polym Sci.* 124 (2012) 915–26.
- 72. Jin J.M., Lee J.M., Ha M.H., Lee K., Choe S. Int J Polym Mater. 11 (2007) 3107–15.
- 73. Cheng C.M., Vanderhoff J.W., El-Aasser M.S. J Polym Sci Part A: Polym Chem. 30 (1992) 245–256.
- 74. Halasz I., Martin K. Ber Bunsenges Phys Chem. 79 (1975) 731-732.
- 75. Nevejans F., Verzele M. J Chromatogr. 350 (1985) 145-150.
- 76. Gawdzik B. Chromatographia 31 (1991) 21-26.
- 77. Park J.G., Kim J.W., Suh K.D. Colloid Polym Sci. 279 (2001) 638-645.
- 78. Kaupp M., Vogt A.P., Natterodt J.C., Trouillet V., Gruendling T., Hofe T., Barner L., Barner-Kowollik C. *Polym Chem.* 3 (2012) 2605–2614.
- 79. Piracha A., Zulfiqar S., McNeill I.C. Polym Degrad Stab. 51 (1996) 319-326.
- 80. Chiniwalla P., Bai Y., Elce E., Shick R., McDougall W.C., Bidstrupallen S.A., Kohl P.A. J Appl Polym Sci. 89 (2003) 568–577.
- 81. Huang J-W., Lu W-C., Yeh M-Y., Lin C-H., Tsai I-S. Polym Eng Sci. 48 (2008) 1550-1554.
- 82. Borah J.S., Chaki T.K. J Therm Anal Calorim. 105 (2011) 365–373.
- 83. Azhari S.J., Dish M.A. Polym Degrad Stabil. 60 (1998) 253-256.
- Filipovic J., Petrovic-Dakov D., Katsikas L., Bozic B. J Therm Anal Calorim. 62 (2000) 251– 256.
- 85. Grochowicz M., Bartnicki A., Gawdzik B. J Appl Polym Sci. 107 (2008) 3718–3726.
- 86. Kubań P., Dasgupta P.K., Pohl C. Anal Chem. 79 (2007) 5462–5467.
- 87. Pohl C., Saini C. J Chromatogr. A 1213 (2008) 37-44.

- Jaćkowska M., Bocian S., Gawdzik B., Grochowicz M., Buszewski B. Mat Chem Phys. 130 (2011) 644–650.
- 89. Hill D.J., O'Donnell J.H., Pomery P.J., Whittaker M.R. Polym Gels Netw. 3 (1995) 85-97.
- 90. Creed J.T., Magnuson M.L., Pfaff J.D., Brockhoff C. J Chromatogr. A 753 (1996) 261–267.
- 91. Jaćkowska M., Bocian S., Buszewski B. Analyst 137 (2012) 4610-4617.
- 92. Du P., Liu P. Langmuir 30 (2014) 3060-3068.
- 93. Koubkova J., Müller P., Hlídkova H., Plichta Z., Proks V., Vojtsek B., Horak D. New Biotechnol. 31 (2014) 482–491.
- 94. Das D., Pal S. Int J Biol Macromol. 72 (2015) 171-178.
- 95. He H.Y., Guan J.J., Lee J.L. J Control Release 110 (2006) 339-346.
- 96. Bounabi L., Mokhnachi N.B., Haddadine N., Ouazib F., Barille R. J Drug Deliv Sci Tec. 33 (2016) 58–65.
- 97. Freiberg S., Zhu X. Int J Pharm. 282 (2004) 1-18.
- 98. Favretto M.E., Krieg A., Schubert S., Schubert U.S., Brock R. J Control Release 209 (2015) 1–11.
- 99. Gu W., Gaborieau M., The Huynh V., de Souza P.L., Stenzel M.H. *Polymer* 52 (2011) 5993–6002.
- 100. Bedouet L., Moine L., Pascale F., Nguyen V.-N., Labarre D., Laurent A. Int J Pharm. 459 (2014) 51-61.
- 101. Guo X., Chang R.-K.M., Hussain A. J Pharm Sci. 98 (2009) 3886-3902.
- 102. Gulsen D., Chauhan A. Int J Pharm. 292 (2005) 95-117.
- 103. Rao K.M., Nagappan S., Seo D.J., Ha C.-S. Appl Clay Sci. 97-98 (2014) 33-42.
- 104. Nadal J.M., Gomes M.L.S., Borsato D.M., Almeida M.A., Barboza F.M., Zawadzki S.F., Kanunfre C.C., Farago P.V., Zanin S.M.W. *Mater Sci Eng. C* 64 (2016) 318–328.
- 105. Lamoudi L., Chaumeil J.C., Daoud K. J Drug Delivery Sci Technol. 31 (2016) 93-100.
- 106. Tummala S., Kumar M.N.S., Prakash A. Saudi Pharm J. 23 (2015) 308-314.
- 107. Kierys A., Dziadosz M., Goworek J. J Colloid Interf Sci. 349(2010) 361-365.
- 108. Kierys A. Acs Appl Mater Interf. 6 (2014) 14369–14376.
- 109. Kierys A., Krasucka P., Grochowicz M. Saudi Pharm J. 25 (2017) 972-980.
- 110. Halasz I., Kierys A., Goworek J. J Colloid Interface Sci. 441 (2015) 65-70.

5) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Omawiane poniżej artykuły mojego współautorstwa, oznaczyłam wg. spisu z załącznika 3 pkt II A i II C).

5 A) Działalność naukowa przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Moje pierwsze badania związane z syntezą i charakterystyką materiałów polimerowych przeprowadziłam w trakcie realizacji pracy magisterskiej w Zakładzie Chemii Polimerów UMCS pod kierunkiem prof. dr hab. Barbary Gawdzik. Dotyczyły one syntezy kopolimerów 1-winylo-2-pirolidonu i zbadaniu ich właściwości fizykochemicznych. Pracę magisterską obroniłam w czerwcu 2005 roku, a wyniki pracy zostały przedstawione w artykule [D1].

Następnie w październiku 2005 roku rozpoczęłam Studia Doktoranckie na Wydziale Chemii UMCS, a pracę badawczą kontynuowałam w Zakładzie Chemii Polimerów pod opieką prof. dr hab. Barbary Gawdzik Poszukiwałam możliwości syntezy nowych monomerów metakrylowych posiadających w swojej strukturze polarne grupy funkcyjne. Stosując jako związki wyjściowe fenol, benzenodiole i benzenotriole opracowałam metody syntezy dwóch grup związków metakrylowych. Pierwsza metoda otrzymywania nowych estrów metakrylowych przebiegała dwuetapowo, poprzez syntezę związków zawierających grupy epoksydowe, a następnie ich reakcję z kwasem metakrylowym. W jej wyniku otrzymano monomery hydroksymetakryloiloksypropoksybenzenowe. Druga metoda polegała na jednoetapowej reakcji odpowiednich fenoli z chlorkiem metakryloilu. Produktami tych reakcji są monomery metakryloiloksybenzenowe. Otrzymane związki chemiczne stanowią interesującą alternatywę dla handlowych środków sieciujących używanych w reakcjach polimeryzacji, szczególnie do syntezy mikrosfer polimerowych. Estry metakrylowe z powodzeniem zastosowano w syntezie mikrosfer polimerowych o wysokim stopniu usieciowania i rozwiniętej strukturze porowatej. Przeprowadzona obszerna charakterystyka właściwości fizykochemicznych otrzymanych mikrosfer: analiza budowy chemicznej, ocena właściwości termicznych, analiza struktury porowatej, ocena polarności, pozwoliła na określenie wpływu budowy chemicznej monomerów na właściwości otrzymanych z nich mikrosfer polimerowych. Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiłam w artykułach naukowych o zasięgu międzynarodowym [D2, D3, D4] i krajowym [M1-M4]. Stanowiły one również podstawę mojej pracy doktorskiej pt. "Wpływ budowy chemicznej i funkcyjności monomerów na właściwości polimerowych" której obrona odbyła się we wrześniu 2009 roku.

W ostatnim roku realizacji pracy doktorskiej otrzymałam stypendium naukowe w ramach projektu "Stypendia naukowe dla doktorantów" (Nabór II) Priorytet VIII Regionalne kadry gospodarki Działanie 8.2 Transfer wiedzy Poddziałanie 8.2.2 Regionalne Strategie Innowacji w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki 2007-2013 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego realizowanego przez Urząd Marszałkowski Województwa Lubelskiego. Za udział w programie "Stypendia naukowe dla doktorantów" zakończony obroną pracy doktorskiej otrzymałam wyróżnienie Prezesa Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Lublinie.

5 B) Działalność naukowa po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

W październiku 2009 roku rozpoczęłam pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Polimerów Wydziału Chemii UMCS kierowanym przez prof. dr hab. Barbarę Gawdzik. Od lutego 2010 roku do chwili obecnej pracuję na stanowisku adiunkta w tym Zakładzie.

Moja działalność naukowa początkowo skoncentrowana była na syntezie porowatych materiałów polimerowych w formie mikrosfer bazujących na monomerach metakrylowych otrzymanych w trakcie realizacji pracy doktorskiej [P3, P5]. Ze względu na obecność hydroksylowych grup funkcyjnych na powierzchni tych mikrosfer są one atrakcyjnymi materiałami do dalszej modyfikacji chemicznej, co może być korzystne z punktu widzenia ich specjalistycznych zastosowań. W wyniku współpracy naukowej z zespołem prof. dr hab. B. Buszewskiego (Katedra Chemii Środowiska i Bioanalityki, UMK Toruń) na podstawie wspomnianych mikrosfer otrzymane zostały dendrymeryczne materiały adsorpcyjne wykorzystane jako wypełnienia kolumn chromatograficznych w chromatografii jonowej [P4].

W 2010 roku byłam zaangażowana w prace związane z realizacją projektu "Nanoscale control of the reinforcement of advanced composite matrices by electron beam activation" realizowanego w ramach umowy pomiędzy UMCS, Uniwersytetem w Reims (Francja) i Fundacją EADS-Astrium (Francja). W trakcie realizacji zadania badawczego "Synteza kompozycji polimerowych o wysokiej odporności mechanicznej oraz charakterystyka ich właściwości termicznych" zajęłam się głównie charakterystyką struktury chemicznej kompozycji polimerowych otrzymanych z komonomerów akrylowych pochodnych bisfenolu A i N-winylopirolidonu oraz z komonomerów (met)akrylowosiarkowych i N-winylopirolidu, z wykorzystaniem metody CP-MAS ¹³C NMR.

Podjęłam również współpracę z dr Agnieszką Kierys i prof. dr hab. Jackiem Goworkiem (Zakład Adsorpcji Wydział Chemii UMCS) oraz dr hab. Radosławem Zaleskim, prof. UMCS (Zakład Metod Jadrowych, Instytut Fizyki UMCS) obejmujaca opracowanie metody syntezy kompozytów krzemionkowo-polimerowych. Pierwsze podejście obejmowało syntezę kompozytów polimer - żel krzemionkowy w formie mikrosfer w trakcie procesu polimeryzacji rodnikowej trimetakrylanu trimetylolopropanu w obecności mezofazy krzemionkowej, tj. materiału MCM-41 [P1]. Innym rozwiązaniem syntezy takich kompozytów było wprowadzenie żelu krzemionkowego do gotowych mikrosfer polimerowych. W tym celu mikrosfery spęczniano najpierw prekursorem tlenku nieorganicznego, a następnie wykorzystując technikę zol-żel przeprowadzano jego hydrolizę i polikondensację w roztworze wodnym kwasu solnego [P2] lub w parach kwasu albo parach zasady [P9, P12]. Kompozyty polimer-krzemionka otrzymane w obecności par katalizatorów hydrolizy i polikondensacji prekursorów wykorzystano również jako nośniki do kontrolowanego uwalniania leków [P9, P12].

Badania dotyczące formulacji doustnych postaci leków były tematem współpracy z dr n. farm. Reginą Kasperek-Nowakiewicz i dr. n. farm. Łukaszem Zimmerem (Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie). Mój udział w tych badaniach związany był z charakterystyką właściwości fizykochemicznych materiałów w oparciu o analizę DSC oraz spektroskopię FTIR. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w formie dwóch artykułów [P10, P11].

We współpracy z dr hab. Marta Worzakowska (Zakład Chemii Polimerów, UMCS) oraz z dr Enelio Torres-Garcia (Instituto Mexicano del Petróleo, Mexico City, Mexico) zajmowałam się syntezą nowych materiałów z wykorzystaniem naturalnych polimerów. Ze względu na szerokie zastosowania skrobi oraz jej dostępność i biodegradowalność, zespół podjął syntezę kopolimerów na jej bazie. Chemiczna modyfikacja skrobi pozwala na polepszenie jej właściwości chemicznych, szczególnie wpływa na zwiększenie odporności wobec kwasów oraz poprawia jej kompatybilność z innymi polimerami o hydrofobowej naturze. Wynikiem współpracy było otrzymanie kopolimerów skrobi szczepionej łańcuchami poli(metakrylanu benzylu), które wykazują zwiększoną odporność chemiczną wobec kwasów i zasad oraz większą zdolność pecznienia w rozpuszczalnikach niepolarnych W porównaniu ze skrobia niemodyfikowaną. Dodatkowo przeprowadzone badania dostarczyły szczegółowych degradacji termicznej nowych kopolimerów. temat informacji na Wyniki przeprowadzonych badań zaprezentowano w trzech artykułach naukowych [P6, P7, P8].

Z tematem modyfikacji powierzchni materiałów polimerowych związany był mój udział w latach 2014 – 2017 w grancie "Nanostructured Biocompatible/Bioactive Materials (NANOBIOMAT)" (Maria Curie Actions - International Research Staff Exchange Scheme FP7-PEOPLE-2013-IRSES), którego celem było opracowanie nowych bionanomateriałów. W ramach projektu zajęłam się syntezą polimerów bioaktywnych, głównie poprzez modyfikację chemiczną powierzchni mikrosfer polimerowych, z wykorzystaniem reakcji Dielsa-Aldera. W trakcie realizacji grantu odbyłam w 2014 roku miesięczny staż naukowy w Instytucie Chemii Powierzchni Narodowej Akademii Nauk Ukrainy w Kijowie.

Od października 2017 roku jestem członkiem akcji COST nr CA 16217 "European network of multidisciplinary research to improve the urinary stents -ENIUS". W projekcie pełnię rolę członka komitetu sterującego (MC Member). Akcja jest multidyscyplinarnym projektem łączącym naukowców z ponad 30 krajów, którzy zajmują się medycyną, syntezą materiałów, biologią, a także przedstawicieli świata biznesu produkujących stenty urologiczne. W ramach akcji w kwietniu 2018 roku odbyłam krótki staż naukowy (STSM) w laboratorium prof. Valentiny Caudy w Politecnico di Torino (Włochy). W trakcie stażu syntezowano kompozyty organiczno/nieorganiczne, które mogą być zastosowane jako uwalniające leki powłoki do stentów moczowodów. Do syntezy kompozytów wykorzystany został poli(metakrylan 2-hydroksyetylu) oraz jego kopolimer z kwasem akrylowym i mezoporowaty tlenek cynku, a wyniki pracy zostały przedstawione w artykule [P14]. Ponadto podczas Management Committee Meeting and Workshop: Materials,

technology, and biomimetics as enabling tools for a new generation of urinary stents, który odbył się w Sofii na początku 2019 roku, przedstawiłam w postaci referatu na zaproszenie wyniki dotychczas przeprowadzonych badań. Współpraca naukowa z prof. Cauda jest nadal kontynuowana, a w marcu br. Elena Dragoni z Politecnico di Torino rozpocznie pod moją opieką dwumiesięczny staż naukowy w naszym Zakładzie.

Nadal prowadzę wspólne badania naukowe z prof. dr hab. Barbarą Gawdzik, dr Magdaleną Rogulską, dr Joanną Osypiuk-Tomasik, dr hab. Magdaleną Sobiesiak i dr hab. Beatą Podkościelną z Zakładu Chemii Polimerów UMCS. Badania te dotyczą m.in. syntezy porowatych polimerów do zastosowań jako adsorbenty oraz charakterystyki ich właściwości termicznych, a ich wyniki zostały przedstawione w pracach [P13, P15, P16, P17].

Współpracuję również z zakładami przemysłowymi wykonując analizy dostarczanych materiałów. Na zlecenie firmy Farochem (2010 r.) brałam udział w opracowaniu techniki uniepalniania produkowanych przez firmę materiałów polimerowych. Na zlecenie firmy PAMAR (2010 r.) przeprowadziłam analizę ciężaru cząsteczkowego dostarczonych polimerów. Na zlecenie firmy Solinea Sp. z o.o. Sp. K. (2015 r.) brałam udział w analizie jakościowej materiałów polimerowych. Na zlecenie firmy Plastic Omnium Auto Inergy Poland Sp. z o.o. (2018 r.) przeprowadziłam analizę termiczna materiałów plastikowej obudowy filtrów wykonanych z kopolimeru POM. Dzięki współpracy z firmą Adamed (2012-2013 r.) brałam udział, jako koordynator ze strony UMCS oraz wykonawca, w realizacji projektu dotyczącego syntezy de novo cząsteczek peptydów i peptydomimetyków. W ramach tego projektu opracowana została metoda syntezy związków chemicznych posiadających działanie przeciwnowotworowe. Byłam również wykonawcą zlecenia z firmy MEGARON S.A. (2018 r.) na wykonywanie prac badawczych w zakresie identyfikacji oraz analizy właściwości chemicznych i fizycznych ekspandowanego polistyrenu.

W ramach mojej dalszej pracy naukowej planuję kontynuować badania nad modyfikacją powierzchni mikrosfer polimerowych poprzez reakcję szczepienia łańcuchów polimerów liniowych oraz zastosować je w technikach separacyjnych. Zamierzam także nadal prowadzić wspólne badania, z naukowcami biorącymi udział w akcji COST, zmierzające do otrzymania nowych materiałów do zastosowania w projektowaniu stentów urologicznych. Dzięki współpracy zespołu badawczego prof. Gawdzik, którego jestem członkiem, z przedsiębiorcami mam też szansę na udział w projekcie dotyczącym zastosowania polimerów biokompatybilnych w aplikacjach biomedycznych.

Manta Cynoliania