

AUTOREFERAT

1. **Imię i nazwisko:** Katarzyna Jaszczyk
2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe** – z podaniem nazwy, miejsca i daty ich uzyskania oraz tytułu rozprawy.

Magister inżynier, specjalność: Technologia Polimerów i Tworzyw Sztucznych, 24.09.1996 (bardzo dobry z wyróżnieniem)
Politechnika Śląska w Gliwicach, Wydział Chemiczny, kierunek studiów: Technologia Chemiczna,
Temat pracy magisterskiej: Utlenianie i modyfikacja polimerów funkcyjnych
Promotor: prof. dr hab. inż. Jan Łukaszczyk

Doktor nauk technicznych z zakresu Technologii Chemicznej, 12.12.2001 (z wyróżnieniem)
Politechnika Śląska w Gliwicach, Wydział Chemiczny
Tytuł rozprawy: Badania nad syntezą, modyfikacją i właściwościami wybranych poliestrów funkcjonalnych
Promotor: prof. dr hab. inż. Jan Łukaszczyk
Recenzenci: prof. dr hab. inż. Jolanta Maślińska-Solich
prof. dr hab. inż. Marek Kowalczyk

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 1996 – 2006 **asystent**, Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny, Katedra Fizykochemii i Technologii Polimerów,
- 1996 – 2001 **studia doktoranckie**, Politechnika Śląska w Gliwicach, Wydział Chemiczny,
- 2006 – nadal **adiunkt**, Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny, Katedra Fizykochemii i Technologii Polimerów,

4. **Wskazanie osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego** (zgodnie 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.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Osiągnięciem naukowym jest jednotematyczny cykl publikacji zatytułowany:

Badania nad otrzymywaniem, charakterystyką i możliwościami aplikacyjnymi, funkcjonalnych poli(estro-bezwodników), pochodnych kwasu bursztynowego.

b) Wykaz jednotematycznych artykułów naukowych stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego

H1. Katarzyna Jaszcz*, Synthesis and characterization of new functional poly(ester-anhydride)s based on succinic and sebacic acids, *Macromol. Symp.*, **2007**, 254, 109-116

H2. Katarzyna Jaszcz*, Jan Łukaszczyk, Monika Śmiga-Matuszowicz, Synthesis of functional poly(ester-andydride)s based on succinic acid, *React. Funct. Polym.*, **2008**, 68, 351-360 (IF 2.039)

H3. Katarzyna Jaszcz*, Jan Łukaszczyk, Functional poly(ester-anhydride) microspheres, *Polish Journal of Applied Chemistry* **2009**, 53, 1-7

H4. Katarzyna Jaszcz*, Jan Łukaszczyk, Synthesis, characterization and in vitro degradation of poly(ester-andydride)s based on succinic acid and 1,6-bis-*p*-carboxyphenoxyhexane, *React. Funct. Polym.*, **2010**, 70, 630-638 (IF 2.461)

H5. Katarzyna Jaszcz*, Jan Łukaszczyk, Studies on hydrolytic degradation of poly(ester-andydride)s based on oligosuccinate and aliphatic diacid, *Polym. Degrad. Stab.*, **2011**, 96, 1973-1983 (IF 2.594)

H6. Katarzyna Jaszcz*, Jan Łukaszczyk, Epoxidation of pendant allyl groups in poly(ester-anhydride)s proposed for application in drug delivery, *React. Funct. Polym.*, **2012**, 72, 650-656 (IF 2.546)

H7. Katarzyna Jaszcz*, Effect of basic factors of preparation on characteristics, hydrolytic degradation and drug release from poly(ester-

anhydride) microspheres, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* **2013**, 63, 97-106 (IF=1.865)

H8. Katarzyna Jaszcz*, In vitro release of model compounds with different hydrophilicity from poly(ester-anhydride) microspheres, *Acta Pol. Pharm.-Drug research* **2013**, 70, 1051-1063 (IF=0,665)

H9. Katarzyna Jaszcz*, Photocrosslinked Poly(ester-anhydride) Microspheres with Macroporous Structure, *Polym. Adv. Tech.* **2013**, 24, 873-880 (IF=1,653)

H10. Katarzyna Jaszcz*, Monika Śmiga-Matuszowicz, Jan Łukaszczyk, Nowe biodegradowalne polimery biomedyczne pochodne kwasu bursztynowego, *Polimery* **2013**, 58, 29-36, (IF=0,47)

H11. Katarzyna Jaszcz*, Monika Śmiga-Matuszowicz, Jan Łukaszczyk, Sposób otrzymywania makroporowatych mikrosfer o małej gęstości , *Zgłoszenie patentowe UP nr P.403933 z dnia 17.05. 2013*

H12. Monika Śmiga-Matuszowicz*, **Katarzyna Jaszcz**, Jan Łukaszczyk, Marcin Kaczmarek, Marcin Staszuk, Preliminary studies on the properties of novel polymeric composite materials based on polysuccinates, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* **2014**, 63, 493-501 (IF=1,865)

* autor korespondencyjny,

Wskaźnik Impact Factor (IF) podano zgodnie z rokiem opublikowania. W przypadku prac opublikowanych w latach 2013 i 2014 przyjęto IF z roku 2012

c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Przedmiotem osiągnięcia zgodnie z art.16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, jest monotematyczny cykl publikacji wymienionych w punkcie 4b autoreferatu i w Załączniku 2 (pkt. IB). W cyklu tym przedstawione zostały wyniki badań nad otrzymywaniem i charakterystyką funkcjonalnych poli(estro-bezwodników), pochodnych kwasu bursztynowego oraz możliwością zastosowania ich do celów biomedycznych, w tym głównie do konstruowania systemów kontrolowanego uwalniania leków, w postaci mikrosfer polimerowych. Badania te prowadzone były w latach 2006-2013. Część z nich wykonana została w ramach projektu badawczego N205 016534 kierowanego przez wnioskodawcę.

Cel naukowy badań

Celem badań było opracowanie syntezy biodegradowalnych i biokompatybilnych poli(estro-bezwodników), pochodnych kwasu bursztynowego, zawierających w łańcuchach bocznych grupy allilowe, oraz zbadanie możliwości wykorzystania ich do celów biomedycznych, głównie do konstruowania systemów kontrolowanego uwalniania leków, w postaci mikrosfer polimerowych.

Poli(estro-bezwodniki) stanowią bardzo interesującą grupę polimerów, pozwalającą na wykorzystanie zalet i wyeliminowanie wad jakie posiadają odpowiednie poliestry i polibezwodniki. W momencie rozpoczęcia przeze mnie badań nad poli(estro-bezwodnikami) w literaturze dostępne były tylko nieliczne doniesienia na temat tej grupy polimerów [1-4]. Dodatkowym atutem polimerów otrzymywanych w ramach moich badań, w odniesieniu do opisanych w literaturze, była ich funkcyjność, co zostało wykorzystane w badaniach i wyeksponowane w poniższym omówieniu.

Wprowadzenie

Polibezwodniki są grupą polimerów, które łatwo ulegają degradacji hydrolitycznej do odpowiednich kwasów dikarboksylowych. Ze względu na swoje właściwości (biogodność i odpowiednią kinetykę uwalniania substancji aktywnych) znajdują zastosowanie głównie w medycynie, zarówno jako nośniki leków jak i biomateriały [5-7]. Czas degradacji tych polimerów zależy w znacznym stopniu od rodzaju dikwasu z którego powstał polibezwodnik i wynosi od kilku dni do kilku lat [5-8]. Czas degradacji tych polimerów może więc być „programowany” przez dobór różnych dikwasów i ich kopolimeryzację, co pozwala otrzymywać materiały o odpowiednim dla konkretnego zastosowania czasie degradacji [8-11]. Właściwości polibezwodników (zarówno te związane z degradacją hydrolityczną jak i mechaniczne, termiczne, rozpuszczalnościowe i inne) mogą także być modyfikowane i/lub regulowane przez wprowadzenie do łańcucha głównego innych ugrupowań np. estrowych [1-4, 12-18], amidowych [18,19] lub eterowych [20-23].

Właściwości poli(estro-bezwodników) są wypadkową właściwości odpowiednich poliestrów i polibezwodników, co pozwala połączyć zalety i wyeliminować wady charakterystyczne dla jednej grupy polimerów.

Poliestry alifatyczne stosowane do celów biomedycznych, z których największe znaczenie mają polimery i kopolimery kwasu mlekowego i glikolowego, są

bioresorbowalne i zwykle doskonale tolerowane przez organizm ludzki [7,24]. W odróżnieniu od polibezwodników, które ulegają degradacji hydrolitycznej od powierzchni, poliestry degradują w całej objętości próbki [24-26]. Taki rodzaj degradacji, jest mniej korzystny z punktu widzenia kinetyki uwalniania substancji czynnych, ze względu na to, że szybkość uwalniania zależy w tym przypadku od wielu czynników związanych zarówno z degradacją matrycy jak i dyfuzją substancji czynnej, i jest ona bardzo trudna do kontrolowania [27]. Stosowanie polibezwodników, szczególnie w matrycowych systemach uwalniania leków, pozwala uzyskać układy kontrolowane szybkością degradacji, o kinetyce uwalniania zerowego rzędu [6-8]. Niewątpliwą zaletą polibezwodników jest także to, że polimery te podczas degradacji nie generują w mikrośrodowisku bardzo niskiego pH (jest ono zwykle wyższe niż pH generowane przez poliestry np. PLGA [28-30]), co ogranicza podrażnianie tkanek w okolicy podania oraz powstawanie odczynów zapalnych. Podstawową wadą polibezwodników, ograniczającą znacznie ich możliwości aplikacyjne, jest wysoki stopień krystaliczności, słabe właściwości mechaniczne oraz niestabilność hydrolityczna w czasie przechowywania i przetwarzania [5,8]. Zaletą poli(estro-bezwodników) w porównaniu z odpowiednimi poliestrami jest: przyspieszenie hydrolizy oraz zauważalny dwuetapowy charakter degradacji. Pozwala to, poprzez zmianę stosunku ugrupowań estrowych do bezwodnikowych oraz zastosowanie oligoestrów o odpowiedniej masie cząsteczkowej i składzie, na konstruowanie systemów uwalniania o profilu degradacji dobranym indywidualnie do konkretnego zastosowania. Opisane w literaturze poli(estro-bezwodniki) to przede wszystkim pochodne kwasu salicylowego [1,16] oraz polimery otrzymywane w oparciu o polikaprolakton lub oligoestry kwasu mlekowego i glikolowego [2-4, 13-15, 17].

Poli(estro-bezwodniki) będące przedmiotem moich badań, opisanych w publikacjach [31-42], przedstawionych do oceny, otrzymywane były na bazie kwasu bursztynowego i eteru allilowo glicydylowego.

Kwas bursztynowy używany jako substrat, będący również produktem degradacji hydrolitycznej otrzymanych poli(estro-bezwodników), jest związkiem występującym w cyklu Krebs'a w organizmie człowieka. Zastosowanie do syntezy kwasu bursztynowego jako jednego z monomerów, pozwala mieć nadzieję, że otrzymane poli(estro-bezwodniki) będą mogły być stosowane w medycynie a powstający w wyniku degradacji kwas bursztynowy, włączy się w naturalny cykl

przemiany materii. Poliestry otrzymywane z kwasu bursztynowego i eteru allilowo-glicydylowego, których synteza została opracowana w ramach mojej pracy doktorskiej, mogą być uznane za biogodne, ponieważ nie wykazują cytotoksyczności ani nie powodują hemolizy erytrocytów ludzkich w zakresie stężeń 0,015 - 2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ [43]. Należy podkreślić, że otrzymanie polibezwodników z kwasu bursztynowego jest trudne lub wręcz niemożliwe, ze względu na dużą stabilność cyklicznej formy kwasu bursztynowego (bezwodnika bursztynowego) i dużej skłonności do jego tworzenia w warunkach, jakie są stosowane przy otrzymywaniu polibezwodników z innych dikwasów. Natomiast zastosowanie do syntezy oligoestrów kwasu bursztynowego, pozwala otrzymywać poli(estro-bezwodniki) oparte o ten kwas. Drugi z monomerów wykorzystywanych do syntezy, eter allilowo-glicydylowy, posiada w swojej strukturze grupę allilową, która jest nieaktywna w czasie polikondensacji i pozostaje w niezmienionej formie w łańcuchach bocznych otrzymywanych polimerów. Obecność wiązań podwójnych w łańcuchach bocznych, umożliwia po ich modyfikacji (np. utlenieniu do grup epoksydowych) wiązanie z polimerem leków lub innych związków biologicznie czynnych. Możliwe jest też wykorzystanie tych grup w reakcji polimeryzacji rodnikowej prowadzącej do otrzymania polimerów usieciowanych, o lepszych właściwościach mechanicznych. To z kolei stwarza możliwość konstruowania w oparciu o opisane polimery układów polimer-lek w postaci implantów, mikro- lub nanosfer, w których to układach lek może być wiązany zarówno fizycznie jak i chemicznie, a także pozwala mieć nadzieję na wykorzystanie tych polimerów jako składnika spoiw biodegradowalnych cementów kostnych utwardzanych *in situ* w miejscu przeznaczenia.

Omówienie wyników badań

Otrzymywanie poli(estro-bezwodników)

Poli(estro-bezwodniki) pochodne kwasu bursztynowego, zawierające w łańcuchach bocznych grupy allilowe otrzymywane były z oligo(bursztynianu 3-alliloksy-1,2-propyleny) (OSAGE) zakończonego grupami karboksylowymi.

W pierwszym etapie badań opracowano dwie metody syntezy OSAGE o odpowiednich właściwościach. Otrzymywano je przez polikondensację kwasu bursztynowego (SAC) z eterem allilowo-glicydylowym (AGE). Reakcje kondensacji prowadzono w stopie, lub w roztworze w DMF z azeotropowym usuwaniem wody, stosując 2 lub 3-krotny nadmiar SAC. Stwierdzono, że korzystniejszą metodą

otrzymywania OSAGE jest polikondensacja w stopie. Metodą tą otrzymuje się oligoestry o łańcuchach zbudowanych z 2 - 5 jednostek powtarzalnych ($M_n = 600 - 1100$), zawierające w łańcuchu głównym niewielką ilość (5 – 15 %) ugrupowań eterowych. Otrzymane oligoestry miały postać lepkich żywic o barwie brązowej i były rozpuszczalne w typowych rozpuszczalnikach organicznych: chloroformie, chlorku metylenu, benzenie, DMF, toluenie, acetonie itp., a nierozpuszczalne w wodzie, eterze dietylowym i eterze naftowym. Założona struktura OSAGE została potwierdzona metodami spektroskopowymi, a obecność grup karboksylowych na końcach łańcucha potwierdzono dodatkowo metodą ESI-MS oraz przez analizę chemiczną grup końcowych [32]. Otrzymane oligoestry wykorzystano do syntezy poli(estro-bezwodników).

Poli(estro-bezwodniki) otrzymywano opisaną w literaturze metodą polikondensacji w stopie z udziałem bezwodnika octowego. OSAGE poddawano najpierw reakcji z bezwodnikiem octowym, w celu otrzymania prepolimerów zawierających końcowe grupy bezwodnikowe, a następnie prepolimery poddawano polikondensacji w stopie, w temperaturze 130 – 150 °C, przy ciśnieniu 10^{-2} mm Hg. Otrzymane poli(estro-bezwodniki) scharakteryzowano i potwierdzono ich strukturę metodami spektroskopowymi. Na podstawie widm ^1H NMR obliczono masy molowe, oznaczono właściwości termiczne metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) oraz wykonano szczegółową charakterystykę rozpuszczalnościową. Stwierdzono, że na właściwości otrzymanych poli(estro-bezwodników) mają wpływ: masa molowa OSAGE oraz czas prowadzenia reakcji polikondensacji. Poli(estro-bezwodnik) o najwyższej masie molowej otrzymano z OSAGE o krótkich łańcuchach, zbudowanych z 2 – 3 jednostek powtarzalnych, prowadząc polikondensację przez 2 lub 3 godziny. Otrzymane poli(estro-bezwodniki) stosunkowo szybko ulegały degradacji hydrolitycznej ale były trudno rozpuszczalne. Rozpuszczały się jedynie w silnie polarnych, aprotycznych rozpuszczalnikach: THF, DMF, DMSO, ulegając przy tym częściowej degradacji. Utrudniało to znacznie zarówno ich charakterystykę (problemy z oznaczeniem masy molowej) jak i ograniczało możliwości formowania z nich form użytkowych (np. mikrosfer). Szczegółowe informacje dotyczące syntezy i charakterystyki poli(estro-bezwodników) otrzymanych z OSAGE, przedstawiono w publikacji [32].

Zbadano wpływ zawartości OSAGE oraz ADP, SBA, DDC lub CPH na masę cząsteczkową, charakterystykę rozpuszczalnościową, właściwości termiczne oraz degradację hydrolityczną otrzymywanych poli(estro-bezwodników). Szczegółowe wyniki zamieszczono w publikacjach [31, 34, 35].

Poli(estro-bezwodniki) w których od 60 do 90 % OSAGE zastąpiono dikwasami alifatycznymi (ADP, SBA lub DDC) bardzo dobrze rozpuszczały się w chlorowanych rozpuszczalnikach, co pozwalało na otrzymywanie z nich mikrosfer. Wprowadzenie w strukturę polimeru fragmentów CPH nie zmieniało tak korzystnie rozpuszczalności (choć również ją poprawiało), ale za to pozwalało znacznie wydłużyć czas degradacji takich polimerów. Znaczne wydłużenie czasu degradacji, przy zachowaniu dobrej rozpuszczalności osiągnano także przez wbudowanie w strukturę poli(estro-bezwodnika) DDC [35]. Poli(estro-bezwodniki) otrzymane z udziałem CPH lub DDC ulegały degradacji hydrolitycznej znacznie wolniej niż kopolimery otrzymane z udziałem SBA lub ADP. Poli(estro-bezwodniki) otrzymane z udziałem ADP lub SBA w ciągu 30 dni ulegały całkowitej degradacji hydrolitycznej. W tym czasie ubytek masy polimerów zawierających 60 lub 80 % DDC lub CPH nie przekraczał 50 %. Przebieg degradacji hydrolitycznej poli(estro-bezwodników) uzależniony był także od udziału OSAGE. Degradacja poli(estro-bezwodników) przebiegała w pierwszej kolejności poprzez hydrolizę ugrupowań bezwodnikowych, a następnie estrowych. Stwierdzono, że zawartość ugrupowań bezwodnikowych ulegała zmniejszeniu tym szybciej, im większa była zawartość OSAGE w badanych kopolimerach. W przypadku kopolimery (estro-bezwodników) o dużej zawartości OSAGE, degradacja w początkowym etapie (24 h) przebiegała bardzo szybko i już po około godzinie zauważalne były ubytki masy rzędu kilku procent. Dalszy przebieg degradacji był mniej gwałtowny i szybkość ubytku masy próbek, ulegała zmniejszeniu. Degradowane próbki (krążki o średnicy 6 mm i grubości 2 mm) poli(estro-bezwodników) zawierających mniej niż 60 % OSAGE przez długi czas prowadzenia degradacji zachowywały swój pierwotny kształt (nie kruszyły się i nie rozpadały na mniejsze kawałki), natomiast większa zawartość OSAGE powodowała, że degradowane próbki były nietrwałe i po 48 h rozpadały się na mniejsze kawałki. Obrazy SEM przełamów próbek poli(estro-bezwodników) otrzymanych przy nie większym niż 60 %-owym udziale OSAGE, wskazują na powierzchniowy charakter degradacji, typowy dla polibezwodników [34, 35].

W trakcie badań nad otrzymywaniem kopolibezwodników, uproszczono metodę ich otrzymywania, w stosunku do opisanej w literaturze. Zamiast otrzymywać osobno prepolimery OSAGE i SBA, a następnie mieszać je ze sobą (w odpowiednich proporcjach) na etapie polimeryzacji, otrzymywano tzw. prepolimery mieszane, przez ogrzewanie mieszaniny OSAGE i SBA (w odpowiednich proporcjach) z bezwodnikiem octowym i takie prepolimery mieszane poddawano następnie polikondensacji. Uproszczenie metody nie tylko było korzystne ze względów praktycznych, ale miało też wpływ na charakterystykę polimerów. Otrzymane w ten sposób kopolimery były bardziej jednorodne, o czym świadczyły węższe piki topnienia na termogramach DSC i ich lepsza rozpuszczalność w stosunku do kopolimerów otrzymywanych metodą literaturową. Specyfiką metody jest to, że reakcja kondensacji zachodzi w pewnym stopniu już w trakcie otrzymywania prepolimerów [5, 44], w związku z czym otrzymywanie prepolimerów mieszanych stwarza możliwość kopolikondensacji już na tym etapie, dzięki czemu nie otrzymuje się bloków złożonych z jednego rodzaju merów. W toku prowadzonych badań okazało się także, że właściwości poli(estro-bezwodników) zależą w dużym stopniu od masy molowej OSAGE [31, 34], dlatego bardzo istotne jest aby synteza OSAGE prowadzona była w ściśle ustalonych warunkach, w sposób powtarzalny.

Utlenianie grup allilowych w łańcuchach bocznych poli(estro-bezwodników) do grup epoksydowych)

Poli(estro-bezwodniki) otrzymane z OSAGE i SBA lub DDC, zawierające 60, 40 lub 20 % OSAGE o masie cząsteczkowej $M_n = 3100 - 7300$ g/mol, poddano reakcji utleniania kwasem *m*-chloronadbenzoesowym (MCPBA), w celu otrzymania polimerów zawierających boczne grupy epoksydowe. Utlenianie prowadzono w roztworach w chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej, zmieniając takie parametry procesu jak stężenie roztworu polimeru (3 – 7 %), czas reakcji (24 - 120 h) i nadmiar MCPBA w stosunku do grup allilowych (30 - 150 %). Stopień utlenienia grup allilowych zależał, w danych warunkach, od funkcyjności wyjściowego poli(estro-bezwodnika) i był tym wyższy, im większa była ta funkcyjność. Dla polimerów o mniejszej funkcyjności konieczne było stosowanie większego nadmiaru MCPBA, większego stężenia roztworu polimeru i/lub wydłużenia czasu reakcji, aby uzyskać 100 %-ową konwersję. Dla każdego poli(estro-bezwodnika) opracowano warunki syntezy, w których możliwe jest 100 %-owe utlenienie grup allilowych do

epoksydowych, oraz scharakteryzowano utlenione kopolimery [36]. Utlenione poli(estro-bezwodniki) były lepiej rozpuszczalne, miały wyższe temperatury zeszklenia oraz niższe temperatury topnienia niż ich nieutlenione prekursory. Jednocześnie miały jednak gorsze właściwości mechaniczne (były bardziej kruche i mniej twarde), co prawdopodobnie związane jest z obniżeniem masy molowej (M_n polimerów po utlenianiu są 13 - 40 % niższe niż wyjściowych polimerów nieutlenionych), na skutek częściowej degradacji hydrolytycznej.

Otrzymywanie mikrosfer polimerowych

Poli(estro-bezwodniki) otrzymane z OSAGE i SBA, zawierające co najmniej 60% SBA wykorzystano do otrzymywania mikrosfer polimerowych. Mikrosfery otrzymywano metodą odparowania rozpuszczalnika z roztworu polimeru w CH_2Cl_2 zdyspergowanego w fazie wodnej (wodny roztwór poli(alkoholu winylowego) (PVA) o stężeniu 0,5, 1 lub 2 %). Stosowano roztwory polimerów w chlorku metylenu o stężeniach 10, 30 lub 50 mg/ml. Do dyspergowania wykorzystywano homogenizator o różnej szybkości obrotów (3000 – 18000 obr./minutę) lub mieszadło magnetyczne (1200 obr./minutę). Otrzymaną dyspersję mieszano w otwartym naczyniu przez 3 godziny mieszadłem magnetycznym. Po tym czasie mikrosfery oddzielano przez odwirowanie lub odsączenie na lejku Büchnera, przemywano kilkakrotnie wodą destylowaną i suszono pod próżnią lub liofilizowano. Otrzymane mikrosfery obserwowano za pomocą cyfrowego mikroskopu optycznego DELTA Optical ME 100. Korzystając ze zdjęć wykonanych przy powiększeniach 100 i 400 razy oraz oprogramowania PHAMIAS 2003 v.1.3 B, mierzono średnice mikrosfer (co najmniej 100 obiektów na każdym zdjęciu) i obliczano: liczbowo średnią średnicę mikrosfer D_n , objętościowo średnią średnicę mikrosfer D_v , odchylenie standardowe S i stopień polidispersyjności wyrażony stosunkiem D_v/D_n . Dla wybranych partii mikrosfer wykonano także analizę granulometryczną z użyciem laserowego analizatora cząstek i porównano wyniki otrzymane tą metodą z wynikami obliczeń na podstawie zdjęć mikroskopowych. Pozwoliło to ocenić skłonność otrzymywanych mikrosfer do agregacji. Zmieniając różne parametry prowadzenia procesu zbadano wpływ: stężenia polimeru w chlorku metylenu, stężenia poli(alkoholu winylowego) oraz prędkości homogenizatora na charakterystykę otrzymywanych mikrosfer. Otrzymane mikrosfery miały średnice w zakresie 1 - 60 μm . Rozmiar mikrosfer zależał głównie od warunków mieszania na etapie tworzenia emulsji i od stężenia roztworu polimeru,

natomiast stężenie roztworu PVA oraz masa cząsteczkowa PVA, miały wpływ na rozrzut średnic oraz na skłonność mikrosfer do aglomeracji. Mikrosfery o najmniejszych średnicach (około 1 μm) otrzymano z roztworów poli(estro-bezwodników) o stężeniu 10 mg/ml, przy zastosowaniu 0,5 %-owego wodnego roztworu PVA, przy użyciu homogenizatora nastawionego na maksymalną prędkość (18000 obr./minutę). Szczegółowe wyniki dotyczące wpływu parametrów procesu na rozmiary i charakterystykę mikrosfer przedstawiono w publikacjach [33] i [37].

W ramach omawianych badań, podjęto również próby otrzymania mikrosfer o rozmiarach „nano”. W tym celu stosowano homogenizator ultradźwiękowy na etapie dyspergowania roztworu polimeru w fazie wodnej. Pozwoliło to na otrzymanie mikrosfer o średnicach rzędu 0,1 - 0,01 μm . Niestety sfery te miały bardzo dużą tendencję do aglomeracji, dlatego na tym etapie badań zaniechano dalszych prób z użyciem homogenizatora ultradźwiękowego. Mikrosfery o rozmiarach mniejszych od 1 μm ($D_n = 570 \pm 320 \text{ nm}$) otrzymano także stosując metodę wytrącania z odwróceniem faz (phase inversion method), jednak również w tym przypadku skłonność do aglomeracji otrzymanych sfer wykluczyła możliwość zastosowania ich w kontrolowanym uwalnianiu leków. Skłonność do aglomeracji można ograniczyć lub wyeliminować przez dodatek surfaktantów, które wprowadza się na etapie otrzymywania sfer bądź też przed ich suszeniem przez liofilizację. Badania nad otrzymywaniem nanosfer i dobraniem odpowiednich surfaktantów oraz ich ilości są obecnie prowadzone.

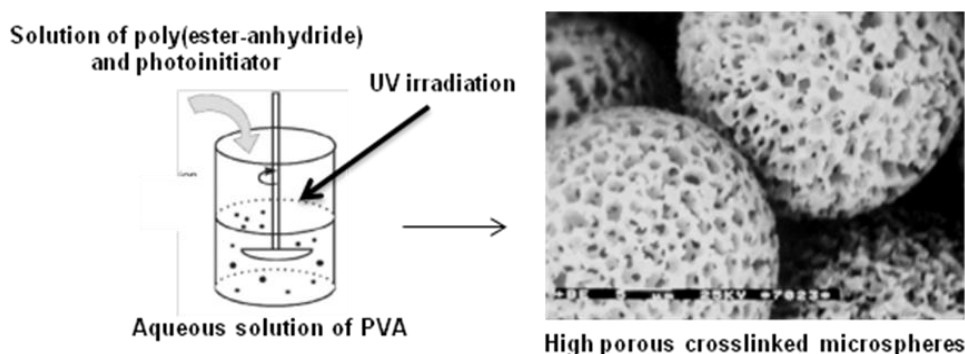
Z poli(estro-bezwodników) zawierających 90 lub 70 % SBA otrzymano mikrosfery zawierające zdyspergowane modelowe substancje czynne o różnej hydrofilowości: rodaminę B (rozpuszczalność w wodzie 8 mg/ml), *p*-nitroanilinę (rozpuszczalność w wodzie 1 mg/ml) lub piroxicam (rozpuszczalność w wodzie 0,1 mg/ml). Z każdego rodzaju polimeru, dobierając odpowiednio parametry procesu (szybkość homogenizatora i stężenie roztworu polimeru), otrzymano dwa rodzaje mikrosfer: małe (rzędu kilku mikrometrów) i duże (rzędu kilkudziesięciu mikrometrów). Zbadano wpływ rodzaju substancji modelowej (jej hydrofilowości) na efektywność i stopień załadowania oraz wykreślono krzywe uwalniania substancji modelowych z mikrosfer w warunkach *in vitro*. Badania te miały na celu sprawdzenie możliwości zastosowania mikrosfer do uwalniania leków o różnej hydrofilowości oraz wyznaczenie profili uwalniania w zależności od rodzaju mikrosfer (ich rozmiaru i rodzaju polimeru). Szczegółową analizę wpływu różnych czynników na stopień i

efektywność załadowania oraz uwalnianie modelowych substancji opisano w publikacjach [37] i [38]. W publikacji [38] przedstawiono dodatkowo obliczenia kinetyki uwalniania. Wyznaczono równania kinetyczne oraz obliczono współczynniki charakteryzujące, który z procesów, dyfuzja czy degradacja, ma większy wpływ na proces uwalniania. Badania te pokazały, że oprócz rodzaju polimeru i substancji czynnej, duże znaczenie dla kinetyki uwalniania ma także rozmiar mikrosfer.

Mikrosfery polimerowe otrzymano także z utlenionych poli(estro-bezwodników) zawierających w łańcuchach bocznych grupy epoksydowe. Mikrosfery otrzymywano metodą odparowania rozpuszczalnika z roztworu polimeru zdyspergowanego w fazie wodnej, w taki sam sposób jak w przypadku mikrosfer z polimerów nieutlenionych. Otrzymane mikrosfery miały jednorodną budowę: były kuliste, bez dziur, porów i zagłębień i charakteryzowały się stosunkowo niedużym rozrzutem wielkości cząstek (stopień polidispersyjności D_v/D_n na poziomie 1,2). Mikrosfery otrzymane z utlenionych polimerów były mniejsze niż otrzymane z nieutlenionych polimerów w tych samych warunkach, a także nieco wolniej ulegały degradacji hydrolitycznej [34]. Obecność grup epoksydowych na powierzchni mikrosfer (potwierdzona metodą ATR IR), pozwala na chemiczne wiązanie związków biologicznie czynnych. Wykonano szereg prób wiązania z powierzchnią mikrosfer związków zawierających grupy aminowe (m. in. izopropylamina, spermina, spermidyna, α -amino- ω -metoksy-(poliglikol etylenowy)). W wyniku przeprowadzonych reakcji, w poli(estro-bezwodnikach) obserwowano zanik grup epoksydowych, ale także zmniejszenie zawartości ugrupowań bezwodnikowych. W niektórych przypadkach (w reakcji z wieloaminami) obserwowano także usieciowanie materiału poddanego reakcji. Przebieg reakcji zależał w dużym stopniu od charakteru stosowanej aminy i środowiska reakcji. Dalsze badania nad epoksydowanymi poli(estro-bezwodnikami) są obecnie prowadzone, ale nie są one przedmiotem badań przedstawionych do oceny w ramach osiągnięcia opisanego w pkt. 4. Pozytywne próby wiązania modelowych związków zawierających pierwszo- lub drugorzędowe grupy aminowe, dają nadzieję na wykorzystanie epoksydowanych poli(estro-bezwodników) w systemach kontrolowanego uwalniania leków, w których lek będzie wiązany chemicznie lub/i możliwe będzie połączenie z nośnikiem związków rozpoznawanych przez konkretne komórki w organizmie człowieka (tzw. naprowadzaczy).

Z poli(estro-bezwodników) zawierających w łańcuchach bocznych grupy allilowe otrzymano także mikrosfery usieciowane. Sieciowanie prowadzono z

udziałem fotoinicjatora (eteru metylowego benzoiny (BME) lub dimetylofenyloacetofenonu (DMPA)), który rozpuszczano w roztworze polimeru, przed zdyspergowaniem go w fazie wodnej. Dyspersję wodną w czasie odparowywania rozpuszczalnika naświetlano lampą UV. Mikrosfery przygotowywano w taki sposób, aby otrzymywać sfery małe (o średnicach rzędu kilku μm) i duże (o średnicach rzędu kilkudziesięciu μm). Czynniki decydującymi o rozmiarach powstających sfer były prędkość homogenizatora (18000 lub 3000 obrotów/minutę) i stężenie roztworu polimeru (odpowiednio 10 lub 50 mg/ml). Zawartość frakcji nierozpuszczalnej w otrzymanych mikrosferach wynosiła 25 - 95 %. Mikrosfery otrzymane z poli(estro-bezwodników) zawierających więcej OSAGE były gęściej usieciowane, małe zwykle bardziej niż duże. Usieciowane mikrosfery w odróżnieniu od nieusieciowanych były porowate, i prawdopodobnie dlatego degradowały nieco szybciej, szczególnie w początkowym etapie degradacji [39]. Duża porowatość usieciowanych mikrosfer (powyżej 80 %) stwarza możliwość zastosowania ich w systemach kontrolowanego uwalniania leków [45-47], lub do konstruowania rusztowań dla inżynierii tkankowej [48-51].



Rys.3 Schemat otrzymywania porowatych mikrosfer z poli(estro-bezwodników)

Porowate mikrosfery o małej gęstości nasypowej poniżej $0,4 \text{ g/cm}^3$ i rozmiarach 5 – 30 μm , są idealnym materiałem do podawania leków drogą inhalacyjną, metodą suchego proszku [47, 52]. Mikrosfery takie, dzięki porowatej strukturze i małej gęstości, wykazują dobre właściwości aerodynamiczne i są lepiej lotne w układzie oddechowym niż nieporowate sfery o mniejszych rozmiarach, dzięki czemu osadzają się głęboko w płucach i przez dłuższy czas mogą uwalniać substancje aktywne zawarte w mikrosferach [47]. Mikrosfery takie z powodzeniem zachowują odpowiednią średnicę aerodynamiczną podczas przechowywania,

podczas gdy, cząstki o średnicy 1 – 5 μm mają tendencje do aglomeracji ze względu na oddziaływania Van der Waalsa i siły elektrostatyczne [53]. Otrzymanie makroporowatych mikrosfer bez użycia poroforu, z wykorzystaniem reakcji fotosieciowania grup allilowych, obecnych w łańcuchach bocznych polimeru jest niewątpliwie nowością naukową. Sposób otrzymywania takich mikrosfer został zgłoszony do opatentowania [41].

Większość opisanych w literaturze badań nad makroporowatymi mikrosferami do zastosowań w układach inhalacyjnych oparta jest na poliestrach alifatycznych, w tym głównie kopolimerach kwasu mlekowego i glikolowego [46,47,54-56]. Mikrosfery otrzymywane są najczęściej przez odparowanie lub ekstrakcję rozpuszczalnika z roztworu polimeru zdyspergowanego w fazie wodnej [47], a do kreowania porowatej struktury wykorzystywane są różne metody fizyczne, z których najczęściej stosowane są: wymywanie substancji rozpuszczalnych np. soli, spienianie gazem np. CO_2 generowany *in situ* w z NH_4HCO_3 , odparowanie lub sublimacja substancji lotnych w danych warunkach lub generowanie ciśnienia osmotycznego pomiędzy wewnętrzną i zewnętrzną fazą wodną w układach W/O/W [47, 56]. Wszystkie te metody wymagają wprowadzenia do układu dodatkowej substancji określanej jako porofor. Główną zaletą wykorzystania poli(estro-bezwodników) zawierających grupy allilowe w łańcuchach bocznych do otrzymania makroporowatych mikrosfer jest brak konieczności stosowania poroforów. Dodatkowo otrzymane poli(estro-bezwodniki) w odróżnieniu od poliestrów, ulegają heterogenicznej degradacji hydrolitycznej (zachodzącej głównie na powierzchni próbki), która jest bardziej korzystna z punktu widzenia kinetyki uwalniania leku, niż degradacja homogeniczna charakterystyczna dla alifatycznych poliestrów. Możliwość otrzymania w oparciu o OSAGE różnych poli(estro-bezwodników), a także mikrosfer o różnej funkcyjności i różnej charakterystyce, podsumowano w publikacji przeglądowej dotyczącej wykorzystania polimerów otrzymanych na bazie kwasu bursztynowego, do celów biomedycznych [40]. W pracy tej opisano badania prowadzone nad takimi polimerami od prawie 20 lat w zespole profesora Łukaszczyka, w których to badaniach miałam przyjemność uczestniczyć prawie od początku, realizując je najpierw w ramach mojej pracy dyplomowej, później doktorskiej, a następnie współpracując z doktorantami profesora Łukaszczyka i rozwijając nowe kierunki własnych badań.

Z poli(estro-bezwodników) zawierających 60 lub 80 % SBA, otrzymano także mikrosfery o większych rozmiarach ($D_n = 79,4 \pm 0.7 \mu\text{m}$ lub $D_n = 63,9 \pm 0.4 \mu\text{m}$), które

potraktowano jako środek porotwórczy we wstrzykiwalnych substytutach tkanki kostnej, opartych o poli(bursztynian 3-alliloksy-1,2-propylenu). Szybka degradacja hydrolityczna polibezwodnikowych mikrosfer umożliwiła powstanie *in situ* porowatej struktury w wolniej degradującym polimerowym substytucie kostnym. Wstępne wyniki tych badań przedstawiono w publikacji [42]. Efekty degradacji mikrosfer (przejawiające się powstawaniem porów w matrycy polimerowej) obserwowano już po kilku dniach poddawania badanych materiałów degradacji hydrolitycznej *in vitro*. Porowatość występowała najpierw na powierzchni materiału a następnie proces postępował w kierunku wnętrza próbki. Całkowitą degradację mikrosfer obserwowano po około 3 miesiącach, uzyskując porowatość materiału w zakresie 26 - 48 % (średnia wielkość porów 65,7 – 75,4 μm). Przebiegająca w taki sposób degradacja biomateriału w warunkach *in vivo* powinna umożliwić migrację osteoblastów i przepływ substancji odżywczych, a w efekcie stopniową odbudowę tkanki kostnej. Dodatkową zaletą zastosowania jako poroforów mikrosfer z badanych przez mnie poli(estro-bezwodników), jest ich kompatybilność z materiałem polimerowym substytutu (opartym na polibursztynianie 3-alliloksy,1,2-propylenu), a także ich funkcyjność. Grupy allilowe obecne na powierzchni mikrosfer biorą udział w reakcji polimeryzacji w czasie utwardzania substytutu, dzięki czemu otrzymany biomateriał ma lepsze właściwości mechaniczne.

Podsumowanie i dalsze plany badawcze

Efektom badań było otrzymanie i scharakteryzowanie szeregu poli(estro-bezwodników) o różnej zawartości oligo(bursztynianu 3-alliloksy-1,2-propylenu) oraz jednego z czterech dikwasów: adypinowego, sebacynowego, dodekanodikarboksyłowego lub 1,6-(p-karboksyfenoksy)heksanowego. Zmieniając skład wyjściowej mieszaniny reakcyjnej otrzymano możliwość sterowania właściwościami termicznymi, mechanicznymi, charakterystyką rozpuszczalnościową oraz szybkością degradacji hydrolitycznej otrzymywanych kopoly(estro-bezwodników).

Z poli(estro-bezwodników) zawierających co najmniej 60 % kwasu sebacynowego lub dodekanodikarboksyłowego otrzymano mikrosfery polimerowe. Opracowano warunki w których otrzymuje się mikrosfery małe (1 - 3 μm) lub duże (30 - 40 μm) o stosunkowo niedużym rozrzucie średnic ($D_v/D_n < 1,2$). Z poli(estro-bezwodników) zawierających 90 lub 70 % kwasu sebacynowego otrzymano

mikrosfery zawierające modelowe substancje czynne o różnej hydrofilowości: rodaminę B, *p*-nitroanilinę lub piroxicam. Zbadano stopień załadowania mikrosfer substancjami aktywnymi, efektywność procesu załadowania, oraz wyznaczono krzywe uwalniania tych substancji. Zarówno stopień załadowania jak i charakterystyka uwalniania zależne były od: rodzaju substancji modelowej, rodzaju kopoli(estro-bezwodnika) oraz rozmiaru mikrosfer. Wykonane badania pozwalają na przewidywanie zachowania się różnych substancji aktywnych (które w przyszłości mogłyby być wykorzystywane) w kontakcie z danym polimerem oraz umożliwiają zaprojektowanie konkretnych układów polimer-lek w zależności od ich przeznaczenia.

Poli(estro-bezwodniki) zawierające w łańcuchach bocznych grupy allilowe, poddano reakcji z kwasem *m*-chloronadbenzoesowym, w wyniku czego otrzymano polimery z grupami epoksydowymi w łańcuchach bocznych. Z utlenionych polimerów, pomimo ich częściowej degradacji zachodzącej w czasie utleniania, udało się także otrzymać mikrosfery polimerowe, co pozwala mieć nadzieję na wykorzystanie epoksydowanych poli(estro-bezwodników) w kontrolowanym uwalnianiu leków. Potwierdzono możliwość wykorzystania grup epoksydowych obecnych na powierzchni takich mikrosfer, do chemicznego wiązania substancji aktywnych z polimerowym nośnikiem.

Obecne w łańcuchach bocznych poli(estro-bezwodników) wiązania podwójne, wykorzystano także w polimeryzacji rodnikowej (inicjowanej fotochemicznie) do otrzymania mikrosfer usieciowanych. Usieciowane mikrosfery, w odróżnieniu od nieusieciowanych były porowate. Porowatość otrzymanych sfer pozwala myśleć o zastosowaniu ich w systemach kontrolowanego uwalniania dostarczanych do organizmu drogą inhalacyjną. Stwarza to nowe możliwości badawcze i otwiera nowy kierunek badań, który zamierzam kontynuować w najbliższym czasie. W tym celu zamierzam wystąpić z wnioskiem do Narodowego Centrum Nauki, o finansowanie badań dotyczących tego tematu. Badania te, oprócz charakterystyki fizykochemicznej, będą obejmowały ocenę cytotoksyczności i mutagenności stosowanych polimerów, a po skonstruowaniu konkretnych układów zawierających substancje aktywne, ocenę dostępności biologicznej i oznaczenie parametrów farmakokinetycznych. Dlatego do ich realizacji konieczne jest pozyskanie do współpracy naukowców ze środowiska medycznego i/lub farmaceutycznego. Przygotowując wniosek o finansowanie badań nawiązałam współpracę z dr Ewą

Szymańską z Wydziału Farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego, która zgodziła się uczestniczyć w planowaniu badań i ich realizacji. Taka współpraca będzie także pomocna w wyborze konkretnych leków do badania w układach polimer-lek, z uwzględnieniem bieżącego zapotrzebowanie medycznego.

Drugi kierunek badań, związany z wykorzystaniem poli(estro-bezwodników), który planuję realizować we współpracy z dr inż. Moniką Śmigą-Matuszowicz (pracującą w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów Politechniki Śląskiej), dotyczy wykorzystania mikrosfer jako środka porotwórczego we wstrzykiwalnych substytutach tkanki kostnej. Szybka degradacja hydrolytyczna mikrosfer z poli(estro-bezwodników) powoduje powstawanie *in situ* struktury porowatej w wolniej degradującym biomateriale. Powinno to umożliwić migrację osteoblastów i przepływ substancji odżywczych, a w efekcie stopniową odbudowę tkanki kostnej, w trakcie degradacji polimerowego substytutu. Wprowadzane do substytutu kostnego mikrosfery, mogłyby dodatkowo zawierać zdyspergowane substancje aktywne (czynniki wzrostu, antybiotyki, środki kontrastowe, antynowotworowe), które byłyby uwalniane stopniowo w czasie degradacji, wywołując obok regeneracji tkanki kostnej, pożądany efekt leczniczy.

Literatura

1. Erdmann, L., Uhrich, K. E., *Biomaterials*, **2000**, 22, 211
2. Jiang, H.L., Zhu, K.J., *Biomaterials*, **2001**, 21, 1941
3. Korhonen, H., Helminen, A.O., Seppala, J.V., *Macromol. Chem. Phys.*, **2004**, 25, 937
4. Pfeifer, B.A., Burdick, J.A., Langer, R., *Biomaterials* **2005**, 26, 117
5. Kumar, N., Langer, R.S., Domb, A.J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2002**, 54, 889
6. Jain, J.P., Modi, S., Domb, A.J., Kumar, N., *J. Control. Release*, **2005**, 103, 541
7. Domb, A.J., Kumar, N., Ezra, A., *Biodegradable Polymers in Clinical Use and Clinical Development*, Wiley&Sons Inc., Hoboken, New Jersey, **2011**
8. Göpferich, A., Tessmar, J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2002**, 54, 911
9. Shen, E., Kipper, M.J., Dziadul, B., Lim, M.K., Narasimhan, B., *J. Control. Release*, **2002**, 82, 115
10. Guo, W., Huang, K., Tang, R., Chi, Q., *Polymer* **2004**, 45, 5743
11. Zhai, Y., Guo, S., Dong, A., Jin, F., Xie, Zhang, J., Deng, L., *React. Funct. Polym.*, **2008**, 68, 1415
12. Nagata, M., Ioka, E., *React. Funct. Polym.*, **2005**, 63, 163

13. Guo, W.X., Shi, Z.L., Liang, K., Chen, X.H., Li, W., *Polym. Degrad. Stab.* **2006**, *91*, 2924
14. Miao, H., Fan, Y., Liu, Y., Hao, J., Deng, X., *Eur. Polym. J.*, **2007**, *43*, 1055
15. Krasko, M.Y., Golenser, J., Nyska, A., Nyska, M., Brin, Y.S, Domb, A.J., *J. Control. Release* **2007**, *117*, 90
16. deRonde, B.M., Carbone, A.L., Ulrich, K., *Polym. Degrad. Stab.* **2010**, *95*, 1778
17. Hakala, R., Korhonen, H., Meretoja, V.V., Seppala, J.V., *Biomacromolecules*, **2011**, *12*, 2806
18. Buszman, J., Vaughan, A., Sheihet, L., Zhang, Z., Costache, M., Kohn, J., *J. Control. Release*, **2013**, *171*, 315
19. Hanes, J., Chiba, M., Langer, R., *Macromolecules* **1996**, *29*, 5279
20. Chan, C.K., Chu, I.M., *Biomaterials* **2003**, *24*, 47
21. Fu, J., Fiegel, J., Hanes, J., *Macromolecules* **2004**, *37*, 7174
22. Hou, S., McCauley, L.K., Ma, P.X., *Macromol. Biosci.* **2007**, *7*, 620
23. Tang, B.C., Fu, J., Watkins, D.N., Hanes, J., *Biomaterials* **2010**, *31*, 339
24. Vert, M., *Macromol. Biosci.* **2011**, *11*, 1653
25. Göpferich, A., *Biomaterials* **1996**, *17*, 103
26. Vert, M., Li, S., Garreau, H., Mauduit, J., Boustta, M., Schwach, G., Engel, R., Coudane, J., *Angew. Makromol. Chem.* **1997**, *247*, 239
27. Katti, D.S., Lakshmi, S., Langer, R., Laurencin, C.T., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2002**, *54*, 933
28. Ulery, B. D., Phanse Y., Sinha A., Wannemuehler M.J., Narasimhan B., Bellaire B.H., *Pharm. Res.* **2009**, *26*, 683
29. Lopac, S.K., Torres, M.P., Wilson-Welder, J.H., Wannemuehler, M.J., Narasimhan, B., *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* **2009**, *91*, 938
30. Liu, M., Chen, L., Zhao, Y., Gan, L., Zhu, D., Xiong, W., Lv, Y., Xu, Z., Hao, Z., Chen, L., *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects* **2012**, *395*, 131
31. (H1) Jaszcz, K., *Macromol. Symp.*, **2007**, *254*, 109
32. (H2) Jaszcz, K., Łukaszczyk, J., Śmiga-Matuszowicz, M., *React. Funct. Polym.*, **2008**, *68*, 351
33. (H3) Jaszcz, K., Łukaszczyk, J., *Polish Journal of Applied Chemistry* **2009**, *53*, 1
34. (H4) Jaszcz, K., Łukaszczyk, J., *React. Funct. Polym.* **2010**, *70*, 630
35. (H5) Jaszcz, K., Łukaszczyk, J., *Polym. Degrad. Stab.* **2011**, *96*, 1973
36. (H6) Jaszcz, K., Łukaszczyk, J., *React. Funct. Polym.*, **2012**, *72*, 650
37. (H7) Jaszcz, K., *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* **2013**, *63*, 97
38. (H8) Jaszcz, K., *Acta Pol. Pharm. - Drug Research* **2013**, *70*, 1051
39. (H9) Jaszcz, K., *Polym. Adv. Tech.* **2013**, *24*, 873

40. (H10). Jaszcz, K., Śmiga-Matuszowicz, M., Łukaszczyk, J., *Polimery* **2013**, 58, 29
41. (H11). Jaszcz, K., Śmiga-Matuszowicz, M., Łukaszczyk, J., *Zgłoszenie patentowe UP nr P.403933 z dnia 17.05. 2013*
42. (H12). Śmiga-Matuszowicz, M., Jaszcz, K., Łukaszczyk, J., Kaczmarek, M., Staszuk, M., *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* **2014**, 63, 493
43. Łukaszczyk, J., Śmiga-Matuszowicz, M., Jaszcz, K., Srichana, T., *J. Biomater. Sci. Polymer Ed.* **2010**, 21, 691
44. Domb, A.J., Langer, R., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1987**, 25, 3373
45. Kim H.K., Chung H.J., Park T.G., *J. Control. Release* **2006**, 112, 167
46. Bae, S.E., Son, J.S., Park, K., Han, D.K., *J. Control. Release* **2009**, 133, 37
47. Ungaro F., D'Angelo I., Miro A., La Rotonda M.I., Quaglia F., *J. Pharm. Pharmacol.* **2012**, 64, 1217
48. Shi X., Sun L., Jiang J., Zhang X., Ding W., Gan Z., *Macromol. Biosci.* **2009**, 9, 1211
49. Wang Y., Shi X., Ren L., Wang C., Wang D.A., *Mater. Sci. Eng.* **2009**, C29, 2502
50. Shin U.S., Park J-H, Hong S-J, Won J-E, Yu H-S, Kim H-W, *Mater. Let.* **2010**, 64, 2261
51. Garkhal K., Mittal A., Verma S., Kumar N., *Polym. Adv. Tech.* **2011**, 22, 190
52. D.A. Edwards, J. Hanes, R. Langer, *Science*, 1997, 276, 1868
53. G. Pilcer, K. Amighi, *Int. J. Pharm.*, 2010, 392, 1
54. Y. Hong, Ch. Gao, Y. Shi, J. Shen, *Polym. Adv. Technol.*, 2005, 16, 622
55. L. Sun, S. Zhou, W. Wang, X. Li, J. Wang, J. Wend, *Colloids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2009, 345, 173
56. J. Lee, Y.J. Oh, S.K. Lee, K.Y. Lee, *J. Control. Release*, 2010, 146, 61

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Moja aktywność naukowa od początku związana jest z otrzymywaniem i wykorzystaniem do celów medycznych, biodegradowalnych polimerów funkcjonalnych, zawierających w łańcuchach bocznych grupy allilowe. Pracę nad takimi polimerami, rozpoczęłam w roku 1996, kiedy pod kierunkiem profesora Jana Łukaszczyka wykonywałam pracę magisterką pt. „Utlenianie i modyfikacja polimerów funkcyjnych”. W ramach pracy magisterskiej opracowałam metodę otrzymywania poliestrów z kwasu bursztynowego i eteru allilowo-glicydylowego, oraz sprawdziłam możliwość utlenienia grup allilowych w łańcuchach bocznych poliestrów do grup epoksydowych. Po uzyskaniu tytułu magistra, zostałam zatrudniona w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów Politechniki Śląskiej i rozpoczęłam jednocześnie studia doktoranckie. W ramach pracy doktorskiej, pod kierunkiem

profesora Jana Łukaszczyka, pracowałam nadal nad poliestrami kwasu bursztynowego, między innymi wykorzystując je (po utlenieniu grup allilowych do epoksydów) jako biodegradowalne żywice wieloepoksydowe. Żywice takie utwardzane były bezwodnikami kwasów bursztynowego lub glutarowego, a ich funkcyjność regulowano zastępując część eteru allilowo-glicydylowego (w czasie syntezy wyjściowego poliestru) nasyconymi eterami glicydyłowymi. Oprócz tego prowadziłam badania nad otrzymywaniem i charakterystyką funkcjonalnych poliwęglanów. Były one otrzymywane z eterów glicydylowych i dwutlenku węgla. Otrzymując te polimery współpracowałam z zespołem profesora Witolda Kurana z Politechniki Warszawskiej. Po uzyskaniu tytułu doktora nauk technicznych, pracowałam nadal w zespole profesora Jana Łukaszczyka, kontynuując badania rozpoczęte w ramach pracy doktorskiej i jednocześnie szukając własnych tematów badawczych. W tym czasie prowadziłam badania nad modyfikacją grup allilowych w łańcuchach bocznych poliestrów, do dioli i grup karboksylowych, otrzymywaniem polimerów amfifilowych w reakcji poliaddycji bezwodnika bursztynowego, eteru allilowo-glicydylowego i epoksydowanych pochodnych poli(glikoli etylenowych) o różnej długości łańcucha, sprawdziłam też możliwość wykorzystania do utwardzania biodegradowalnych żywic epoksydowych, amin biogennych i wykonałam badania charakteryzujące otrzymane materiały. Przez cały ten czas współpracowałam także z innymi członkami zespołu profesora Łukaszczyka (głównie z dr inż. Moniką Śmigą-Matuszowicz) nad otrzymywaniem biodegradowalnych cementów kostnych i substytutów tkanki kostnej, opartych na poli(bursztynianie 3-alliloksy-1,2-propylenu), którego synteza została opracowana, w ramach mojej pracy doktorskiej. W 2005 roku rozpoczęłam badania nad otrzymaniem poli(estro-bezwodników) na bazie oligo(bursztynianu 3-alliloksy-1,2-propylenu), co zapoczątkowało dalsze badania, opisane wcześniej i będące podstawą osiągnięcia przedstawionego do oceny.

Moje osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora obejmują:

- Opracowanie metody otrzymywania funkcjonalnych poliestrów w reakcji katalizowanej poliaddycji bezwodnika bursztynowego i eterów glicydylowych oraz charakterystyka otrzymanych polimerów

- Opracowanie metody otrzymywania funkcjonalnych poliwęglanów w reakcji polimeryzacji dwutlenku węgla i eterów glicydydowych i charakterystyka otrzymanych polimerów
- Opracowanie metody utleniania grup allilowych w łańcuchach bocznych poliestrów i poliwęglanów do grup epoksydowych
- Badania nad możliwością wykorzystania epoksydowanych polibursztynianów jako biodegradowalnych żywic epoksydowych
- Opracowanie metody otrzymywania i charakterystyka biodegradowalnych żywic poli(estrowo-epoksydowych), utwardzanych bezwodnikami kwasów bursztynowego i glutarowego.

Moje osiągnięcia naukowo-badawcze po uzyskaniu stopnia doktora obejmują:

- Opracowanie metody otrzymywania poliestrów amfifilowych, w reakcji poliaddycji bezwodnika bursztynowego, eteru allilowo-glicydydowego i glicydydowych pochodnych poli(glikoli etylenowych)
- Opracowanie metod utleniania grup allilowych w łańcuchach bocznych poliestrów, do grup karboksylowych i dioli
- Opracowanie metody otrzymywania i charakterystyka biodegradowalnych żywic poli(estrowo-epoksydowych), utwardzanych aminami biogennymi
- Współdział w badaniach nad biodegradowalnymi cementami kostnymi i substytutami tkanki kostnej

Całkowity dorobek naukowy obejmuje:

- 31 publikacji (w tym 22 w czasopismach z listy filadelfijskiej o sumarycznym IF = 29,96), w tym:
 - przed obroną doktoratu – 6 publikacji (4 w czasopismach z listy filadelfijskiej)
 - po obronie doktoratu – 25 publikacji (18 w czasopismach z listy filadelfijskiej) z których 12 (10 w czasopismach z listy filadelfijskiej o sumarycznym IF =16,16) stanowi monotematyczny cykl i jest podstawą rozprawy habilitacyjnej, przedstawionej do oceny.
- 4 zgłoszenia patentowe (jedno włączone do osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę rozprawy habilitacyjnej)

- 63 doniesień konferencyjnych, z czego 44 po obronie doktoratu, prezentowanych na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym

Moje prace naukowe związane są głównie z polimerami biodegradowalnymi wykorzystywanymi do celów medycznych, jednak moje zainteresowania naukowe dotyczą polimerów w znacznie szerszym zakresie, skupiając się na technologii polimerów i tworzyw sztucznych oraz technologii farb i lakierów, co związane jest ściśle z działalnością dydaktyczną. W związku z tym, obok głównych badań naukowych jakie prowadziłam, w latach 2004 – 2013 wielokrotnie podejmowałam wyzwania dotyczące rozwiązywania problemów technologicznych występujących w przemyśle. Zaowocowało to opracowaniem rozwiązań, które wykorzystane zostały przez zakłady przemysłowe, zwracające się do mnie z konkretnymi problemami. W latach 2004 – 2013 współpracowałam m.in. z takimi firmami jak:

- Huhtamaki Polska Sp. z o.o. (2007 i 2008)
- Ardex Polska Sp. z o.o. (2007)
- Zakład Mechaniczno-Antykorozyjny „Metalko” z Bydgoszczy (2007)
- Centrum Badawczo-Wdrożeniowe SOFREM Sp. z o.o. (2006)
- Hartmann AG (dwukrotnie w 2005)

W 2005 roku na wniosek firmy D.E.F.T. Polska i dwukrotnie w 2011 i 2012 roku na wniosek firmy Yetico S.A. Olsztyn, opracowywałam opinie o innowacyjności zastosowanych rozwiązań lub technologii. Opinie te dotyczyły technologii produkcji wyrobów ze spienionego polipropylenu do zastosowań w przemyśle motoryzacyjnym i branży spożywczej oraz produkcji płyt z polistyrenu spienialnego z dodatkiem grafitu lub z dodatkiem nanokomponentów (Yetico S.A.) oraz zastosowania nowego materiału do wykonania powłok antykorozyjnych na rurociągach i armaturze przemysłowej (D.E.F.T. Polska). Brałam też udział w projekcie dotyczącym opracowania nowych farb antygraffiti oraz w programie Foresight technologiczny w zakresie materiałów polimerowych - 8 panel roboczy (Farby i Lakiery).

Od 2003 roku jestem członkiem Rady Jednostki Certyfikującej Wyroby działającej przy Oddziale Zamiejscowym Instytutu Inżynierii Materiałów Polimerowych i Barwników w Toruniu oraz pracuję w KT nr 175 ds. Farb i Lakierów, Polskiego Komitetu Normalizacyjnego jako reprezentant Politechniki Śląskiej. Jestem też członkiem Rady Programowej czasopisma „Farby i Lakiery”.

6. Omówienie działalności dydaktycznej

Od 1 października 1996 pracuję w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów Wydziału Chemicznego na etacie dydaktyczno-naukowym. W latach 1996-2001 przebywałam na urlopie bezpłatnym w celu odbycia studiów doktoranckich i w tym czasie realizowałam zajęcia dydaktyczne w wymiarze 120 godzin rocznie, wynikające z obciążenia dla doktorantów. Były to głównie zajęcia laboratoryjne z następujących przedmiotów:

- Chemia i fizykochemia polimerów,
- Technologia polimerów
- Technologia organicznych powłok ochronnych
- Identyfikacja i analiza tworzyw sztucznych

W latach 2002-2006, po obronie doktoratu pracowałam na stanowisku asystenta a następnie od 2006 roku adiunkta, realizując zajęcia dydaktyczne w wymiarze min. 240 godzin rocznie (zazwyczaj powyżej 350 h). W tym czasie przygotowałam cykl wykładów z przedmiotów: Technologia Powłok Ochronnych, Technologia Polimerów I i II, Polimery biodegradowalne. Opracowałam także lub zmodyfikowałam w znacznym stopniu program zajęć laboratoryjnych z przedmiotów: Technologia Powłok Ochronnych, Technologia Polimerów oraz Manufacturing, processing and application of polymers (opracowanie programu i instrukcji do ćwiczeń). Po uzyskaniu tytułu doktora (od 2002 do chwili obecnej) prowadziłam/prowadzę zajęcia z przedmiotów:

- Technologia polimerów I i II (ćwiczenia i wykłady)
- Technologia powłok ochronnych (ćwiczenia i wykłady)
- Polimery i tworzywa biodegradowalne (wykład)
- Biomateriały (seminarium)
- Terminologia angielska (ćwiczenia)
- Seminaria magisterskie i inżynierskie

Obecnie (od 1.08.2012) pracuję na etacie badawczym (bez minimum dydaktycznego), ale niektóre z wymienionych zajęć (głównie wykłady) realizuję w ramach dodatkowej umowy. Ogólna tematyka prowadzonych przeze mnie zajęć dotyczy technologii otrzymywania oraz zastosowania polimerów konwencjonalnych, a także biodegradowalnych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania ich w

medycynie i farmacji oraz technologii otrzymywania i stosowania farb i lakierów. Jestem koordynatorem następujących przedmiotów:

- Technologia polimerów I
- Technologia polimerów II
- Technologia powłok ochronnych

Moja działalność dydaktyczna związana jest również z prowadzeniem prac dyplomowych magisterskich i inżynierskich. Przed otrzymaniem tytułu doktora byłam opiekunem 7 prac magisterskich. Po otrzymaniu tytułu doktora byłam promotorem 26 prac magisterskich i 11 inżynierskich. Cztery prace prowadzone były we współpracy z przemysłem, m. in. z PPG Polifarb Cieszyn lub IPTiF w Gliwicach. W tym czasie recenzowałam 16 prac dyplomowych magisterskich i 13 prac inżynierskich. Od czterech lat jestem członkiem komisji egzaminacyjnej prac inżynierskich na specjalności Technologia Polimerów i Tworzyw Sztucznych.

Moja aktywność dydaktyczna nie ogranicza się do Uczelni i studentów. W latach 2003 i 2004 uczestniczyłam w programie „Wspólna matura” i brałam udział w pracach Komisji Maturalnych w Liceach w Świętochłowicach i Gliwicach, natomiast w roku szkolnym 2011/2012 przygotowałam wykład popularno-naukowy z zakresu otrzymywania i stosowania tworzyw polimerowych pt. „Chemia wielkich cząsteczek” i wygłosiłam go w kilku szkołach gimnazjalnych na Śląsku.

Katarzyna Janisz