

AUTOREFERAT

Kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn ze związkami aktywnymi biologicznie i farmakologicznie. Zastosowanie obojętnego chemicznie, nanometrycznego węgla wapnia jako potencjalnego nośnika substancji aktywnej.

dr Małgorzata Wszelaka-Rylik



Uniwersytet
Kardynała Stefana Wyszyńskiego
w Warszawie

Załącznik Nr 2

Do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Warszawa 2017

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

SPIS TREŚCI

1. Dane	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.	3
4. Opis osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.	4
4.1. Wykaz publikacji w czasopiśmie naukowych uwzględnionych w bazie <i>Journal Citation Reports</i> stanowiących osiągnięcie naukowe.....	4
4.2. Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich wykorzystania.....	7
4.2.1. Opracowanie metody kompleksowania cyklodekstryn ze związkami biologicznie i farmakologicznie aktywnymi.....	14
4.2.2. Opis wytwarzania stałego nośnika o odpowiednich właściwościach poprzez zaproponowanie nowego modelu opisującego proces powstawania węglanu wapnia w reaktorze z obrotowymi dyskami.	21
4.2.3. Opracowanie metody nanoszenia związków aktywnych biologicznie i farmakologicznie, cyklodekstryn i ich kompleksów na nanometryczny węglan wapnia.....	35
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych	38
5.1. Praca zawodowa i działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora nauk chemicznych.	38
5.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych.....	42
5.2.1. Badania termodynamiki procesów agregacji białek prostych pod wpływem różnego rodzaju elektrolitu.	43
5.2.2. Badania oddziaływań białek. Termodynamika reakcji kompleksowania albuminy surowicy krwi ludzkiej (HSA) z jonami metali.	45
5.2.3. Termodynamika specyficznych oddziaływań międzycząsteczkowych analogów końców 5' mRNA (kap) oraz specyficznych nukleotydów	47
5.2.4. Termodynamika procesów kompleksowania związków makrocyklicznych z substratami o znaczeniu biologicznym.	49
5.2.5. Pozostałe zainteresowania naukowe.	50

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

1. Dane

Małgorzata Wszelaka-Rylik

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- 1) magister chemii 1995 r. Uniwersytet Łódzki, Wydział Matematyczno-Fizyczno-Chemiczny, tytuł pracy magisterskiej: „Kalorymetryczne badania oddziaływań w układach zawierających cholesterol i triglicerole w czterochlorku węgla”.
- 2) doktor nauk chemicznych 2001 r. Międzynarodowe Studium Doktoranckie przy Instytucie Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, tytuł rozprawy doktorskiej: „Własności termodynamiczne cytozyny i jej metylo-, hydroksy- i metoksy pochodnych w wodzie, metanolu i N,N-dwumetyloformamidzie.
- 3) dyplom ukończenia studiów podyplomowych 2010 r., menedżer jakości, Szkoła Główna Handlowa, Katedra Zarządzania Jakością, tytuł pracy dyplomowej: „Projekt systemu jakości laboratorium badawczego zgodnego z wymaganiami normy PN-EN ISO/IEC 17025:2005”.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

W jednostkach naukowych zatrudniona jestem od roku 1995, tj. od zakończenia studiów magisterskich. W latach 1995-2014 zatrudniona byłam w Instytucie Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk. Początkowo w Zakładzie Kalorymetrii (asystent/adiunkt) a następnie w wyniku zmian strukturalnych, od roku 2001, w Zakładzie Fizykochemii Kompleksów Supramolekularnych (adiunkt/specjalista). Od lutego 2014 roku do chwili obecnej jestem zatrudniona na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego w Katedrze Inżynierii Środowiska na Wydziale Biologii i Nauk o Środowisku Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie. Obecnie pełnię funkcję prodziekana ds. kształcenia Wydziału Biologii i Nauk o Środowisku UKSW oraz funkcję kierownika Zakładu Chemii Środowiska Katedry Inżynierii Środowiska WBNS UKSW.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

4. Opis osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.

Za osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2013 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz.U. z 2016 poz 1311), uważam jednotematyczny cykl publikacji pt.

Kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn ze związkami aktywnymi biologicznie i farmakologicznie. Zastosowanie obojętnego chemicznie, nanometrycznego węgla wapnia jako potencjalnego nośnika substancji aktywnej.

Jednotematyczny cykl publikacji stanowi 10 artykułów w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Report (JCR) oraz jeden patent. Szczegółowy wykaz bibliograficzny wszystkich prac został przedstawiony w Punkcie 4.1 wraz z informacją o współczynniku *Impact Factor* (pięcioletni okres) oraz liczbą punktów ministerialnych dla każdego z wymienionych artykułów.

4.1. Wykaz publikacji w czasopismach naukowych uwzględnionych w bazie *Journal Citation Reports* stanowiących osiągnięcie naukowe

A. Autorstwo lub współautorstwo w publikacjach

H1. M. Wszelaka-Rylik, Thermodynamics of β -cyclodextrins- ephedrine inclusion complex. Formation and covering of nanometric calcite with these substances, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, **127 (2017) 1825-1834.**

IF=1,850; MNISW = 20

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

H2. M. Ceborska, M. Zimnicka, **M. Wszelaka-Rylik**, A. Troć, Characterization of folic acid/native cyclodextrins host-guest complexes in solution, **Journal of Molecular Structure**, **1109 (2016) 114-118.**

IF=1,571; MNISW = 20

H3. M. Ceborska, K. Szwed, M. Asztemborska, **M. Wszelaka-Rylik**, E. Kicińska, K. Suwińska, Study of β -cyclodextrin inclusion complexes with volatile molecules geraniol and α -terpineol enantiomers in solid state and in solution, **Chemical Physics Letters**, **641 (2015) 44-50.**

IF=1,784; MNISW = 25

H4. **M. Wszelaka-Rylik**, P. Gierycz, Isothermal titration calorimetry (ITC) study of natural cyclodextrins inclusion complexes with tropane alkaloids, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, **121 (3), (2015) 1359-1364**

IF=1,850; MNISW = 20

H5. IV. Terekhova, E. Chibunova, R. Kumeev, S. Kruchinin, M. Fedotova, M. Koźbiał, **M. Wszelaka-Rylik**, P. Gierycz, Specific and nonspecific effects of biologically active inorganic salts on inclusion complex formation of cyclodextrins with aromatic carboxylic acids, **Chemical Engineering Science**, **122 (2015) 97-103.**

IF=2,662; MNISW=35

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

H6. M. Wszelaka-Rylik, K. Piotrowska, P. Gierycz, Simulation, aggregation and thermal analysis of nanostructured calcite obtained in a controlled multiphase process, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, **119 (2) (2015) 1323-1338**.

IF=1,850; MNISW = 20

H7. M. Wszelaka-Rylik, P. Gierycz, Isothermal titration calorimetry (ITC) study of natural cyclodextrins inclusion complexes with drugs, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** **111 (2013) 2029-2035**.

IF=1,850; MNISW = 20

H8. K. Kędra-Królik, **M. Wszelaka-Rylik**, P. Gierycz, Thermal analysis of nanostructured calcite crystals covered with fatty acids, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** **101 (2010) 533-540**.

IF=1,850; MNISW= 20

H9. W. Zielenkiewicz, IV. Terekhova, **M. Wszelaka-Rylik**, RS. Kumeev, Thermodynamics of inclusion complex formation of hydroxypropylated α - and β -cyclodextrins with aminobenzoic acids in water, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** **101 (2010) 15-23**.

IF=1,850; MNISW = 20

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

H10. W. Zielenkiewicz, I.V. Terekhova, M. Koźbial, **M. Wszelaka-Rylik**, R. S. Kumeev, Complexation of niflumic acid with native and hydroxypropylated alpha- and beta-cyclodextrins in aqueous solution, **Journal of Physical Organic Chemistry 21 (10) (2008) 859-866.**

IF=1,222; MNISW =20

B. Patenty

H11. K. Kędra-Królik, **M. Wszelaka-Rylik**, P. Gierycz

„Sposób wytwarzania monodispersyjnego węgla wapnia pokrytego równomiernie kwasami tłuszczowymi.”

PATENT NR 211605 – przyznany 2012.

Numer zgłoszenia P-389155. Data zgłoszenia: 2009.09.29.

4.2. Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich wykorzystania.

Zagadnienia naukowe opisane w pracach zaliczonych do jednotematycznego cyklu publikacji pt. **„Kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn ze związkami aktywnymi biologicznie i farmakologicznie. Zastosowanie obojętnego chemicznie, nanometrycznego węgla wapnia jako potencjalnego nośnika substancji aktywnej”** obejmują następujące tematy:

- I. Opracowanie metody kompleksowania cyklodekstryn ze związkami biologicznie i farmakologicznie aktywnymi, w tym:

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

- Opis termodynamiczny utworzonych kompleksów (K , ΔG , ΔS , ΔH) oraz określenie ich stechiometrii.
 - Określenie struktury wybranych kompleksów oraz ocena ich trwałości przy zastosowaniu metod analizy termicznej.
- II. Opis wytwarzania stałego nośnika (nanometryczny węglan wapnia) o odpowiednich właściwościach (rozmiar pojedynczych cząstek) poprzez zaproponowanie nowego modelu opisującego proces powstawania węglanu wapnia w reaktorze z obrotowymi dyskami. Porównanie uzyskanych danych morfologicznych kryształów z danymi modelowymi.
- Dodatkowo przedstawiono możliwość praktycznego wykorzystania prezentowanych osiągnięć poprzez opracowanie projektu instalacji do wytwarzania nanometrycznego węglanu wapnia w skali technicznej.
- III. Opracowanie metody nanoszenia związków aktywnych biologicznie i farmakologicznie, cyklodekstryn i ich kompleksów na nanometryczny węglan wapnia.

Zagadnienia, które poniżej przedstawiam, doskonale wpisują się w nowoczesne badania, rozwijające się w ostatnich latach, w dziedzinie tworzenia nowych systemów służących między innymi do dostarczania leków do organizmu, opartych na nieorganicznych cząstkach, w tym węglanie wapnia^{1,2,3}, jak również z zastosowaniem cyklodekstryn jako nośników i materiałów kapsułkujących^{4,5}.

Węglan wapnia (CaCO_3) charakteryzuje się wyjątkowym potencjałem jako system transportu różnego rodzaju leków⁶. Rezultaty badań wpływu węglanu wapnia na komórki

¹ C-M. J. Hu, L. Zhang, Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer, *Biochemical Pharmacology*, 83 (2012) 1104.

² D. Sun et al. Synthesis of CaCO_3 Nanobelts for drug delivery in cancer therapy, *Nanoscale Research Letters*, 10 (2015) 23.

³ S. Biradar, Calcium carbonate nanoparticles; Synthesis, characterization and biocompatibility *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 11 (2011) 6868.

⁴ A. Ahmed et al. Surface engineered cyclodextrin embedded polymeric nanoparticles through host-guest interaction used for drug delivery, *Chemical Engineering Science*, 125 (2015) 121.

⁵ J. Zhang, P.X. Ma, Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65 (2013) 1215.

⁶ Y. Ueno, Drug-incorporating calcium carbonate nanoparticles for a new delivery system. *Journal of Controlled Release*, 103 (2005) 93.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

potwierdzają przewagę tego rodzaju nieorganicznego nośnika nad innymi⁷. W literaturze szczególną uwagę zwraca się na potencjalną rolę takiego układu m. in. w leczeniu raka^{8,9}. Zastosowanie węgla wapnia jako nośnika pozwala na specyficzne ukierunkowanie leku na nowotwór i zwiększoną jego akumulację w komórkach nowotworowych. Istnieje zatem duża szansa na zmniejszenie stosowanej dawki leku a tym samym skutków ubocznych konwencjonalnej chemioterapii. Nanocząstki CaCO₃ wykazują również potencjalnie podwójne zastosowanie w chorobach kości, jako substancja lecznicza i nośnik leku¹⁰. Ze względu na powolną biodegradację w organizmie matryc zbudowanych z węgla wapnia, może być on stosowany do tworzenia układów o przedłużonym uwalnianiu leku¹¹. W ten sposób utrzymuje się efekt leczniczy przez dłuższy czas po podaniu leku. Duże znaczenie ma w tych zastosowaniach ma wrażliwość węgla wapnia na pH środowiska, co wpływa na proces uwalniania leku¹². Ponadto atutem jest jego dostępność oraz łatwa i tania produkcja. Pomimo tego, że opracowane nanomateriały mają bardzo duże zalety nadal istnieją znaczące wyzwania w zakresie poprawy i rozwoju nanoformulacji związanej z wykorzystaniem węgla wapnia. Jednym z aspektów jest wybór i dokładny opis metody otrzymywania nanometrycznego węgla wapnia oraz opracowanie metody jego pokrywania substancją leczniczą. Nowością w badaniach nad opracowaniem systemu transportu leków jest moja propozycja zastosowania węgla wapnia otrzymanego metodą strącania w reaktorze z obrotowymi dyskami oraz opracowanie metody bezpośredniego nanoszenia na otrzymany węgiel wapnia monowarstw substancji o znaczeniu farmakologicznym. W swoich pracach przedstawiłam możliwość pokrywania nanometrycznego węgla wapnia substancjami aktywnymi, kompleksami substancji

⁷ M. Horie, et al. Evaluation of cellular influences caused by calcium carbonate nanoparticles, *Chemico-Biological Interactions*, 210 (2014) 64.

⁸ S.K. Kim et al. Targeted delivery of EV peptide to tumor cell cytoplasm using lipid coated calcium carbonate nanoparticles, *Cancer Letters*, 334 (2013) 311.

⁹ J. Zhang et al. Design of Nanoparticles as Drug Carriers for Cancer Therapy, *Cancer Genomics&Proteomics*, 3 (2006) 147.

¹⁰ M. Dizaj et al. Calcium Carbonate Nanoparticles, Potential in Bone and Tooth Disorders, *Pharmaceutical Sciences*, 20 (2015) 175.

¹¹ C. Zhou et al., Aptamer CaCO₃ nanostructures: A facile, pH-responsive, specific platform for targeted anticancer theranostics, *Chemistry An Asian Journal*, 10 (2014) 167.

¹² S.L. Goss et al. Determination of calcium salt solubility with changes pH and pCO₂, simulating varying gastrointestinal environments, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59 (2007) 1485.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

aktywnych z cyklodekstrynami **[H1]** oraz samą cyklodekstryną¹³. Nanocząstki CaCO₃ zostały również pokryte monowarstwą dwóch kwasów tłuszczowych **[H8, H11]**. Stosowane do tej pory metody dawały możliwość pokrywania cząstek węgla wapnia kwasami tłuszczowymi, ale były to mieszaniny mono- bi- i wielowarstw. Do określenia morfologii zaadsorbowanych warstw substancji na nanometrycznym węglanie wapnia wybrałam metodę analizy termicznej.

Moim osiągnięciem w tym obszarze jest stworzenie dobrze opisanego materiału tj. układu nośnika (CaCO₃) i substancji o znaczeniu farmaceutycznym. Są to układy modelowe, które mogą potencjalnie posłużyć do opracowania systemu dostarczania leku do organizmu.

W literaturze opisane są dwie główne metody przygotowywania węgla wapnia jako nośnika leków. W chemicznej metodzie wytrącania reakcja między jonami wapnia i jonami węglanowymi w wodnych roztworach prowadzi do otrzymania nanocząstek węgla wapnia¹⁴. Przy wytwarzaniu nanocząstek CaCO₃ za pomocą mikroemulsji w pierwszym etapie faza wodna zawierająca jony wapnia miesza się z fazą organiczną w celu wytworzenia mikroemulsji. Następnie mieszając mikroemulsję dodaje się wodny roztwór zawierający jony węglanowe do wytrącenia CaCO₃. W ostatnim etapie oddziela się nanocząstki^{15, 16}. Te metody otrzymywania CaCO₃ dają możliwość kontrolowania procesu wytrącania, ale otrzymany węgiel wapnia może występować w różnych odmianach polimorficznych i może być on zanieczyszczony substancjami stosowanymi w trakcie procesów otrzymywania. W syntezie często dodawane są związki pełniące rolę surfaktantów. W swoich pracach wykazałam, że sama substancja aktywna naniesiona na węgiel wapnia może pełnić rolę czynnika zapobiegającego agregacji **[H1, H8]**. Czystość i pełna kontrola jest niezwykle ważna w przypadku stosowania węgla wapnia jako nośnika leków. Proponowana przeze mnie metoda otrzymywania węgla wapnia daje możliwość uzyskania czystego węgla wapnia w najtrwalszej odmianie

¹³ M. Wszelaka-Rylik, K. Piotrowska, P. Gierycz, *Pokrywanie nanocząsteczkowego węgla wapnia monowarstwą α -cyklodekstryny*, Numer zgłoszenie P-409581. Data zgłoszenia: 2014.09.24.

¹⁴ A.W. Xu, et al, Stable Amorphous CaCO₃ Microparticles with Hollow Spherical Superstructures Stabilized by Phytic Acid, *Advanced Materials*, 17 (2005) 2217.

¹⁵ P. J. J. A. Buijnsters et al. Oriented Crystallization of Calcium Carbonate under Self-Organized Monolayers of Amide-Containing Phospholipids, *Langmuir*, 17 (2001) 3623.

¹⁶ C. Damle, et al, Growth of Calcium Carbonate Crystals within Fatty Acid Bilayer Stacks, *Langmuir*, 18 (2002) 6075.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

polimorficznej kalcycie, o wymiarach cząstek około 30 nm (zalecany w tego typu zastosowaniach wymiar wynosi od 5 do 300 nm). Proces otrzymywania węgla wapnia jest w pełni kontrolowany przez określone parametry takie jak stężenie wyjściowe produktów czy prędkość mieszania w reaktorze **[H6]**. Otrzymane nanocząsteczki węgla wapnia są stabilne w pH 7,4 co potencjalnie daje możliwość stworzenia układu wrażliwego na zmiany pH.

Procesy tworzenia i agregacji węgla wapnia są badane od wielu lat^{17,18}. W literaturze opisane są dwa podstawowe mechanizmy wzrostu kryształów^{19,20}. Jeden zakłada, że duże powstają z małych kryształów i drugi zakładający łączenie się nowopowstających nanokryształów, które następnie rosną tworząc duże kryształy. Również istotne dla wzrostu kryształów mogą być obecne w roztworze jony i związki organiczne²¹. Mechanizmy agregacji powstałych kryształów CaCO₃ silnie zależą natomiast od sposobu prowadzenia reakcji otrzymywania^{22, 23, 24}. Jednym z problemów przy produkcji funkcjonalnych materiałów stałych opartych na węglanie wapnia, jest w pełni kontrolowana reakcja jego wytrącania począwszy od mechanizmu nukleacji, poprzez wzrost kryształów do ich agregacji. Nowy model opisu powstawania i agregacji węgla wapnia w reaktorze dyskowym **[H6]**, który zaproponowałam i przedstawiam, jako część swojego osiągnięcia, odpowiada (z dokładnością eksperymentalną) rzeczywistemu procesowi zachodzącemu w tym reaktorze. Wyniki moich obliczeń są w pełni zgodne z wynikami doświadczeń, które przeprowadziłam i opisałam.

¹⁷T. Jung et al. Effect of monovalent salts on morphology of calcium carbonate crystallized in Couette-Taylor reactor, *Crystal Research and Technology*, 40 (2005) 586.

¹⁸ B. Feng, A.K. Yonga, H. Ana, Effect of various factors on the particle size of calcium carbonate formed in a precipitation process *Materials Science and Engineering A*, 15 (2007) 170.

¹⁹ N. Spanos and P.G. Koutsoukos, Kinetics of Precipitation of Calcium Carbonate in Alkaline pH at Constant Supersaturation. Spontaneous and Seeded Growth *Journal of Physical Chemistry. B*, 102 (1998) 6679.

²⁰ B. Judat, M. Kind, Morphology and internal structure of barium sulphate--derivation of a new growth mechanism, *Journal of Colloid and Interface Science*, 269 (2004) 341.

²¹ J.F. Banfield, et al. Aggregation-based crystal growth and microstructure development in natural iron oxyhydroxide biomineralization products, *Science*, 289 (2000) 751.

²² H. Colfen, M. Antonietti, Mesocrystals: inorganic superstructures made by highly parallel crystallization and controlled alignment. *Angewandte Chemie International Edition*, 44 (2005) 5576.

²³T. Wang, M. Antonietti, H. Colfen, Calcite Mesocrystals: "Morphing" Crystals by a Polyelectrolyte Chemistry, *A European Journal*, 12 (2006) 5722.

²⁴ S. Kiborga, M. Oner, Chemical of the Experimental Parameters on Calcium Carbonate Precipitation, *Engineering Effect*, 32 (2013) 2119.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

Dodatkowo przedstawiam możliwość otrzymywania węglanu wapnia metodą wytrącania w reaktorze dyskowym, w skali technologicznej, co stanowi podstawę przygotowanego zgłoszenia patentowego²⁵.

Drugim aspektem prowadzonych przeze mnie badań było wszechstronne scharakteryzowanie kompleksów cyklodekstryny z wybranymi związkami aktywnymi biologicznie poprzez podanie ich parametrów termodynamicznych, w tym stałych trwałości utworzonych kompleksów. Kontrola stałej trwałości kompleksu, która określa siłę wiązania cyklodekstryny z lekiem jest szczególnie istotna w przypadku zastosowania cyklodekstryn do transportu leków. W stanie stałym kompleksów cząsteczki gościa mogą być zawarte w obrębie wnęki albo mogą być połączone na zewnątrz cząsteczki cyklodekstryny [H3]. W roztworze mamy do czynienia z równowagą pomiędzy skompleksowanymi i nieskompleksowanymi cząsteczkami gościa. Siłami napędowymi procesu kompleksowania są zarówno oddziaływania Van der Waalsa jak i efekt hydrofobowy [H1, H4, H7]. W kompleksowaniu mogą również odgrywać rolę wiązania wodorowe tworzące się na krawędzi wnęki^{26, 27}. Utworzenie kompleksów z cyklodekstryną wpływa na właściwości fizykochemiczne substancji, takie jak rozpuszczalność w wodzie, szybkość rozpuszczania czy trwałość związku. Pomyślnie zwiększenie rozpuszczalności słabo rozpuszczalnych w wodzie leków należy do najważniejszego zastosowania takich kompleksów^{28,29}. Większość substancji w formie skompleksowanej wykazuje dwukrotnie większą biodostępność niż forma nieskompleksowana, co powoduje możliwość zmniejszenia stosowanej dawki leku. Cyklodekstryny mogą również pełnić rolę ochronną dla substancji czynnej. Uzyskanie wiarygodnych danych, m.in. stałych trwałości kompleksu, pozwala zatem na

²⁵ P. Gierycz, P. Religa, M. Wszelaka-Rylik, *Instalacja do otrzymywania do nanocząsteczkowego, monodispersyjnego węglanu wapnia w skali technologicznej*. Opracowanie merytoryczne po pozytywnej opinii rzecznika patentowego, w procedurze przygotowania zgłoszenia patentowego przez firmę WKG Trading sp. z o.o.

²⁶ E.M.M. Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry*, 39 (2004) 1033.

²⁷ M.V. Rekharsky, Y. Inoue, Complexation thermodynamics of cyclodextrins, *Chemical Reviews*, 98 (1998) 1875.

²⁸ R.A. Rajewski, V. J. Stella, Pharmaceutical application of cyclodextrins 2. In-vivo. Drug delivery, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85 (1996) 1142.

²⁹ T. Loftsson, M.E. Brewster Pharmaceutical application of cyclodextrins 1. Solubilization and stabilization, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85 (1996) 1017.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

zaplanowanie odpowiednich warunków podawania leku takich jak: rodzaj cyklodekstryny, ilość uwalnianego leku oraz czas jego uwalniania. Są to zagadnienia ciągle aktualne i nie do końca poznane pomimo wielu badań prowadzonych w tym obszarze. Proces uwalniania leku może być kontrolowany przez zastosowanie pochodnych cyklodekstryny np. hydroksypropylowych. Jedną z najczęściej stosowaną w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym pochodną jest hydroksypropylo- β -cyklodekstryna. Poprzez jej zastosowanie można zwiększyć rozpuszczalność i biodostępność leków nierozpuszczalnych. Hydroksypropylo- β -cyklodekstryna może także zwiększać stabilność składnika odżywczego i wydłużyć czas jego aktywności. W niektórych przypadkach możliwe jest też używanie jako substancji leczniczej mieszaniny fizycznej substancji aktywnej i cyklodekstryny.

Prowadzone przez mnie analizy uzyskanych wyników kompleksowania cyklodekstryn ze związkami o znaczeniu biologicznym i farmakologicznym oraz porównanie ich z wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu innych metod potwierdziły słuszność wyboru izotermicznej kalorymetrii miareczkującej, jako metody bezpośredniego wyznaczania parametrów termodynamicznych otrzymanych kompleksów, które z powodzeniem mogą być wykorzystane do charakterystyki powstających kompleksów **[H2, H4, H7, H9, H10]**. Metoda izotermicznej kalorymetrii miareczkującej jest szeroko stosowana do charakteryzowania kompleksów inkluzji leków z naturalnymi cyklodekstrynam^{30,31,32,33}, ale wszystkie badania, które przedstawiłam były pierwszymi opisanymi w literaturze. W swoich badaniach określiłam m. in. jak proces dimeryzacji substancji aktywnej wpływa na proces kompleksowania a tym samym na parametry termodynamiczne reakcji kompleksowania **[H2]**. Niezwykle ważne są

³⁰ M. Stojanov et al. Study of the inclusion complexes formed between cetirizine and α -, β -, and γ -cyclodextrin and evaluation on their taste-masking properties, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (2011) 3177.

³¹ K. Bouchemal, New challenges for pharmaceutical formulations and drug delivery systems characterization using isothermal titration calorimetry. *Drug Discovery Today*, 13 (2008) 960.

³² G. Castronuovo, M. Niccoli, Thermodynamics of inclusion complexes of natural and modified cyclodextrins with propranolol in aqueous solution at 298 K. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14 (2016) 3883.

³³ D.Z. Sun et al. Isothermal titration calorimetry and ¹H NMR studies on host-guest interaction of paeonol and two of its isomers with beta-cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 316 (2006) 7.

również badania tworzenia kompleksów cyklodekstryn z lekami i biocząsteczkami w roztworach uwzględniających środowisko organizmów żywych. W szczególności ważne są badania w roztworach soli nieorganicznych, które często występują w środowiskach komórkowych [H5]. Badanie tworzenia kompleksu CD w obecności soli nieorganicznych i zrozumienie właściwości kompleksów inkluzyjnych w warunkach fizjologicznych jest niezwykle istotne dla zastosowań tego typu układów do transportu leków. Szczegółowy opis osiągnięć naukowych przedstawiam poniżej.

4.2.1. Opracowanie metody kompleksowania cyklodekstryn ze związkami biologicznie i farmakologicznie aktywnymi.

Izotermiczna kalorymetria miareczkująca, która jest metodą przewodnią w moich badaniach pozwala na bezpośrednie określanie zmian w wielkościach termodynamicznych spowodowanych procesem kompleksowania. Te zmiany związane są z zachowaniem cząsteczek wody we wnętrzu cyklodekstryny, usuwaniem cząsteczek wody z wnętrza w trakcie procesu kompleksowania oraz reorganizacją cząsteczek wody wokół substancji aktywnej. W swoich badaniach oprócz kalorymetrii wykorzystywałam również inne techniki badawcze i porównywałam uzyskane rezultaty. Na tej podstawie stwierdziłam, że izotermiczna kalorymetria miareczkująca jest doskonałą metodą do termodynamicznego opisu kompleksów cyklodekstryny ze związkami organicznymi w tym biologicznie i farmakologicznie aktywnymi.

Do określenia wpływu różnego rodzaju czynników na kompleksowanie wybrałam szereg modelowych układów cyklodekstryn i związków o znaczeniu biologicznym. Badałam wpływ rozpuszczalnika, temperatury, pH, struktury cyklodekstryny i związku skompleksowanego na proces kompleksowania. Określiłam wpływ dimeryzacji związku skompleksowanego na wartość stałej trwałości otrzymywanych kompleksów. Oceniałam zdolność cyklodekstryny do rozdzielania izomerów. Przedstawiłam proces tworzenia kompleksów związków o znaczeniu biologicznym z hydroksypropylocyklodekstrynami: α i β . Badałam również trwałość kompleksów cyklodekstryny ze związkami nierozpuszczalnymi w wodzie stosując z powodzeniem metody analizy termicznej. Opracowałam metodę oznaczania ilości wody w stałych kompleksach cyklodekstryny.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

Badania wpływu rozpuszczalnika na reakcje kompleksowania α - i β -cyklodekstryny z kwasem nikotynowym i kwasem m-aminobenzoowym prowadziłam we współpracy z Instytutem Roztworów Niewodnych Rosyjskiej Akademii Nauk [H5]. Badania przeprowadzono w wodzie i 0,2-molowych roztworach KCl, KBr, KH_2PO_4 oraz K_2SO_4 . Do badań wykorzystano metody ^1H NMR oraz spektroskopii UV. Eksperymenty podparte były mechaniką obliczeń statystycznych w ramach metody 3D RISM z analizą wiązań jonowych między nieorganicznymi anionami i dodatnio naładowanymi grupami kwasów. Powinowactwo wiązania cyklodekstryn do kwasów zmniejsza się w obecności badanych soli. Jest to spowodowane wpływem rozważanych nieorganicznych anionów na kompleksowanie, przy czym wpływ jonów chlorkowych i siarczanowych okazał się niespecyficzny i nieistotny. Natomiast wręcz przeciwnie, jony Br^- i H_2PO_4^- mogą znacząco wpłynąć na tworzenie kompleksów. Wstawienie jonów Br^- do makrocyklicznego związku, jakim jest cyklodekstryna oraz efekty przyciągania pomiędzy jonami H_2PO_4^- i aminowymi grupami kwasu nikotynowego i kwasu m-aminobenzoowego są głównymi procesami, które mogą konkurować z kompleksowaniem przez cyklodekstryny. Wykazałam, że wpływ soli zależy od rozmiaru wnęki cyklodekstryny i stopnia jonizacji kwasu.

W pracy H10 został przedstawiony sposób oddziaływania pomiędzy pochodną kwasu nikotynowego, kwasem niflumowym oraz α - i β -cyklodekstryną i jej hydroksypropylowymi pochodnymi. Jak wynika z danych literaturowych kwas niflumowy jest całkowicie zjonizowany przy pH większym od 7. Z tego powodu badania przeprowadziłam przy pH=7,4, co odpowiada całkowitej jonizacji kwasu, fizjologicznemu pH oraz korzystnie wpływa na zwiększenie jego rozpuszczalności. Oceeniłam wpływ rozmiaru cyklodekstryny oraz obecność podstawników hydroksypropylowych na stabilność uzyskanych w tych warunkach kompleksów. Badanie przeprowadzono przy zastosowaniu różnych technik pomiarowych: ^1H NMR, spektroskopii UV-Vis, densymetrii i kalorymetrii. Określone parametry termodynamiczne wskazują na istnienie kompleksu 1:1. Wyniki pomiarów magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H NMR wskazują, że kwas niflumowy jest kompleksowany przez wszystkie badane cyklodekstryny. Zwróciłam uwagę na współistnienie dwóch różnych rodzajów kompleksów o stechiometrii 1: 1. W lukę cyklodekstryny może być wprowadzony zarówno pierścień fenyłowy jak i

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

pirydynowy kwasu niflumowego. Trwałość kompleksów jest bardzo niska ze względu na duży kompensacyjny efekt entalpowo-entropowy. Tworzenie kompleksu β -CD z kwasem niflumowym charakteryzuje się najwyższymi zmianami entalpii i entropii spowodowanymi procesami dehydratacji. Wprowadzenie grup hydroksypropylowych wpływa korzystnie na proces wiązania kwasu niflumowego przez cyklodekstryny.

Na podstawie termodynamicznej charakterystyki reakcji kompleksowania zaproponowałam model wiązania i sposób oddziaływania pomiędzy hydroksypropylo- β -cyklodekstryną i hydroksypropylo- α -cyklodekstryną z kwasami p-aminobenzoowym (p-ABA) i m-aminobenzoowym (m-ABA) [H9]. Analiza wyników doświadczalnych wskazuje, że podstawienie cyklodekstryny grupą hydroksypropylową nie zmienia znacząco parametrów termodynamicznych reakcji kompleksowania a tym samym sposobu wiązania cyklodekstryny z substratem. Badania zostały przeprowadzone różnymi metodami eksperymentalnymi: kalorymetrią, densymetrią, NMR i spektroskopią UV-Vis. Zanalizowano wpływ struktury reagenta na proces tworzenia kompleksu oraz porównano powinowactwo do reagenta cyklodekstryn i ich hydroksypropylowych pochodnych. Termodynamiczne parametry wskazują na stechiometrię kompleksów 1:1. Trwalsze kompleksy w przypadku hydroksypropylo- α -cyklodekstryny. Reakcje kompleksowania są entalpowo uprzywilejowane ze względu na obecność oddziaływań van der Waalsa oraz wiązań wodorowych jako głównych sił wiążących. W przypadku kompleksów z β -cyklodekstryną zaobserwowano większy wkład entropowy, który spowodowany jest procesem dehydratacji substancji w związku z głębszym wprowadzeniem w większą wnękę hydroksypropylo- β -cyklodekstryny, czemu towarzyszy znacząca reorganizacja cząsteczek rozpuszczalnika. Kompleksowanie p-ABA i m-ABA z hydroksypropylo- α -cyklodekstryną jest procesem bardziej egzotermicznym niż z hydroksypropylo- β -cyklodekstryną. Badania densymetryczne potwierdziły, że w przypadku kompleksowania ABA z hydroksypropylo- β -cyklodekstryną fakt ten powoduje znacząca reorganizacja rozpuszczalnika w trakcie procesu kompleksowania. Głębszemu wnikanu we wnękę hydroksypropylo- β -cyklodekstryny zarówno kwasu m-aminobenzoowego i jak i p-aminobenzoowego towarzyszy silniejszy efekt dehydratacji i hydrofobowego oddziaływania. Związane z tym są mniej ujemne zmiany

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

entalpii i entropii w porównaniu z kompleksowaniem hydroksypropylo- α -cyklodekstryny. Entalpie kompleksowania uzyskane metodą kalorymetryczną i z danych spektroskopii UV-Vis są zgodne. Zależność stałej trwałości od temperatury zaobserwowałam dla układu: mABA/HP- α -cyklodekstryna.

Stałe trwałości kompleksów kwasu foliowego (FA), należącego do grupy witamin rozpuszczalnych w wodzie B₉, z naturalnymi cyklodekstrynami były określone metodą magnetycznego rezonansu jądrowego, izotermicznej kalorymetrii miareczkującej i spektroskopii [H2]. Podałam pełną charakterystykę termodynamiczną powstających kompleksów: entalpia (ΔH), energia Gibbsa (ΔG) i entropia (ΔS) tworzenia kompleksów. Na podstawie przeprowadzonych analiz tymi trzema metodami stwierdziłam, że stabilność kompleksów wzrasta w następującym szeregu: α -cyklodekstryna / FA < γ -cyklodekstryna / FA < β -cyklodekstryna / FA. Metody magnetycznego rezonansu jądrowego i izotermiczna kalorymetria miareczkująca dały porównywalne rezultaty w odniesieniu do wartości trwałości stałych, a wyniki otrzymane dla pomiarów MS były znacznie większe ze względu na różne oddziaływania elektrostatyczne, odpowiedzialne za tworzenie się kompleksów. Wykazałam, że nie ma istotnej różnicy między stałymi trwałości i entalpiami tworzenia kompleksów pomiędzy β -CD i FA w wodzie i roztworze buforowym (HEPES, pH=7.4). Stwierdziłam, że kwas foliowy i jego sole agregują w roztworach. Badania magnetycznym rezonansem jądrowym wskazywały na tworzenie dimerów. Określoną stałą dimeryzacji $K_D = 6.6 \text{ M}^{-1}$ uwzględniłam w ocenie powstających kompleksów: cyklodekstryna/FA. Badania ¹H NMR wskazują również na tworzenie kompleksów poprzez wnikanie substancji aktywnej do wnętrza cyklodekstryny.

Na podstawie danych kalorymetrycznych oceniłam jak proces dimeryzacji związku może wpływać na stałe trwałości powstających kompleksów. W stosowanej metodzie wyznaczania stałej trwałości uwzględniłam poniższe zależności: (FA – kwas foliowy, FA₂ – dimer kwasu foliowego, CD – cyklodekstryna (β -, γ -cyklodekstryna)

a) K_D – stała dimeryzacji $\text{FA} + \text{FA} \rightarrow \text{FA}_2$

$$K_D = [\text{FA}_2]/[\text{FA}]^2$$

b) K_K – tworzenie kompleksu: $\text{FA}_2 + \text{CD} \rightarrow \text{CDFA}_2$

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

$$K_K = [\text{CDFA}_2]/([\text{FA}_2][\text{CD}])$$

c) K_P –obliczona z danych eksperymentalnych $\text{FA} + \text{FA} + \text{CD} \rightarrow \text{CDFA}_2$

$$K_P = [\text{CDFA}_2]/([\text{FA}]^2[\text{CD}])$$

$$K_D K_K = K_P$$

Model stosowany do interpretacji danych kalorymetrycznych zakładał istnienie jednego rodzaju miejsc wiążących. Na podstawie tego modelu określiłam, że jedna cząsteczka kwasu foliowego jest związana z jedną cząsteczką β -CD, podobne rezultaty uzyskałam dla kompleksu FA i γ -CD. Zauważyłam, że stała trwałości kompleksów β -CD z kwasem foliowym jest znacząco większa niż ta uzyskana dla γ -CD. Kompleksowanie z β -CD, która ma mniejszą wnękę od γ -CD z kwasem foliowym jest procesem bardziej egzotermicznym. W przypadku γ -CD kompleksowanie z kwasem foliowym zwiększa wartość entropii. To oznacza, że silniejsze oddziaływania van der Waalsa istnieją w kompleksach β -CD z kwasem foliowym. Jest to spowodowane prawdopodobnie tym, że egzotermiczny efekt związany z istnieniem sił van der Waalsa oraz wiązań wodorowych i efekt związany z usuwaniem wody z wnęki cyklodekstryny nakłada się na endotermiczne efekty związane z dehydratacją i oddziaływaniami hydrofobowymi. Ponadto, zniwelowanie warstwy otoczki wodnej i uwolnienie cząsteczek wody do roztworu powoduje także wzrost wartości ΔH i ΔS kompleksów. Wynikiem tego jest silna egzotermiczność reakcji kompleksowania prowadząca do utraty stopni swobody reagentów i w konsekwencji spadku entropii ($\Delta S_{\beta\text{-cyclodextrin}} < \Delta S_{\gamma\text{-cyclodextrin}}$).

Prowadzone analizy uzyskanych wyników kompleksowania cyklodekstryn ze związkami o znaczeniu biologicznym i farmakologicznym oraz porównanie ich z wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu innych metod potwierdziły słuszność wyboru izotermicznej kalorymetrii miareczkującej, jako metody bezpośredniego wyznaczenia parametrów termodynamicznych otrzymanych kompleksów, które z powodzeniem mogą być wykorzystane do charakterystyki powstających kompleksów.

Do scharakteryzowania procesu tworzenia kompleksów β -cyklodekstryny (β -CD) z efedryną w roztworach wodnych wykorzystałam izotermiczną kalorymetrię

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

miareczkującą **[H1]**. Wyzaczyłam stałą równowagi (K), entalpię tworzenia (ΔH), energię Gibbsa tworzenia kompleksów (ΔG) i entropię tworzenia (ΔS) kompleksów. Uzyskane wyniki wskazują, że β -CD tworzy kompleks inkluzyjny o stechiometrii 1: 1, w którym cząstka efedryny wchodzi we wnękę β -CD. Tworzenie kompleksu jest napędzane przez czynnik entropowy. Potwierdza to moje wcześniejsze rozważania, iż dodatnia zmiana entropii otrzymanego kompleksu jest prawdopodobnie spowodowana przez uwalnianie cząsteczek wody w procesie dehydratacji, który poprzedza kompleksowanie z β -cyklodekstryną (produkcja pozytywnego wkładu do ΔH i ΔS badanego kompleksu). Ponadto tworzenie kompleksów jest egzotermiczne, co może być wyjaśnione faktem, że egzotermiczne efekty związane z oddziaływaniami van der Waalsa oraz wiązań wodorowych i efekt związany z usuwaniem wody z wnęki cyklodekstryny nakłada się, w tym przypadku, tylko w niewielkim stopniu na endotermiczne efekty związane z dehydratacją i oddziaływaniami hydrofobowymi. Należy zwrócić uwagę na fakt, że dodatnie zmiany entropii badanych kompleksów są prawdopodobnie spowodowane zniwelowaniem warstwy otoczki wodnej i uwolnieniem cząsteczek wody do roztworu (wzrost wartości ΔH i ΔS kompleksów).

W pracy **H7** podałam wartość stałej równowagi (K), entalpię tworzenia (ΔH), energię Gibbsa tworzenia (ΔG) i entropię tworzenia (ΔS) kompleksów cyklodekstryny z wybranymi grupami leków: cyklopentolate, (+) bromofeniramina i (\pm) bromofeniramina, natomiast w pracy **H4** podałam pełen opis termodynamiczny reakcji kompleksowania tropanowych alkaloidów: (bromowodorku homatropiny, skopolaminy i siarczanu atropiny) z cyklodekstrynami (α - i β -). Dla badanych układów określiłam stechiometrię powstających kompleksów, uwzględniając w rozważaniach budowę i wielkość cząsteczki cyklodekstryny, gościa oraz rodzaj oddziaływań. Udowodniłam, że różnice w opisie termodynamicznym kompleksów nie są związane ze stechiometrią powstającym kompleksów inkluzyjnych. Pokazałam jak wielkości cząsteczki gościa mają wpływ na rodzaj sił napędowych procesu tworzenia kompleksu a tym samym, jaki ma to związek ze stechiometrią powstających kompleksów. Wykazałam, że tworzenie kompleksu zarówno z α -CD jak i β -CD ze wszystkimi badanymi alkaloidami jest procesem, w którym największy udział na czynnik entropowy. Proces reorganizacji rozpuszczalnika

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

wymaga znacznej organizacji przestrzennej wiązań wodorowych i w związku z tym charakteryzuje się dużym wkładem entropowym. Udowodniłam, że egzotermiczne skutki oddziaływania van der Waalsa, wiązań wodorowych i usuwania wody z wnęki cyklodekstryny w tych przypadkach znacznie mniej pokrywały efekty endotermiczne związane z reorganizacją rozpuszczalnika. Zatem różnica wymiarów wnęki nie ma tutaj znaczenia, co doprowadziło do utworzenia kompleksów o takiej samej stechiometrii 1:2. Tworzenie kompleksów z α -cyklodekstryną może być możliwe w przypadku występowania znacznej liczby oddziaływań van der Waalsa. Możliwe zatem jest tworzenie kompleksów tylko w przypadku bromowodoru homatopiny. Kompleksy inkluzyjne o stechiometrii 1: 1 z cyklopentolate, (+) bromofeniraminą i (\pm) bromofeniraminą tworzy tylko β -CD. Z kolei mniejsza cząsteczka α -CD tworzy kompleksy inkluzyjne o dwóch różnych stechiometriach: ze związkami o większych cząsteczkach ((+) bromofeniramina i (\pm) bromofeniramina) o stechiometrii 2: 1, a ze związkami o mniejszych cząsteczkach (cyklopentolate) o stechiometrii 1: 2. Entalpia procesów tworzenia kompleksów β -CD zarówno z (+) bromofeniraminą, (\pm) bromofeniraminą jak i cyklopentolate, w których występują znaczne zmiany w liczbie oddziaływań międzycząsteczkowych jest zdominowana przez czynnik entalpowy. Natomiast kompleksy α -CD ze wszystkimi badanymi lekami są entalpowo-entropowo stabilizowane. Wkład entalpowy wynikający ze średniej energii potencjalnej oddziaływań w kompleksach i wkład entropowy, który jest miarą nieuporządkowania w rozpuszczalniku są sobie równe. Wskazuje to, że różnica wielkości wnęki ma znaczenie w przypadku cząsteczek o różnych rozmiarach, co odzwierciedla się w różnicy sił napędowych koniecznych do utworzenia kompleksów, a to skutkuje utworzeniem kompleksów o różnej stechiometrii. Nie stwierdziłam różnic w stałych trwałości uzyskanych dla enancjomerów, tak więc cyklodekstryna nie może być w tym przypadku wykorzystana do rozróżniania enancjomerów.

W pracy **H3**, której jestem współautorem przedstawione są badania kompleksów cyklodekstryny z geraniolem i (+) i (-) α -terpineolem, które są lotnymi związkami nierozpuszczalnymi w wodzie. Uzyskano stabilne kompleksy tych związków w szerokim zakresie temperatur (do temperatury 250°C). Wszystkie badane związki tworzą kompleksy o stechiometrii 2:2. Stałe trwałości kompleksów w roztworze zostały

wyznaczone metodą HPLC. Wykazano, że stałe trwałości uzyskane dla enancjomerów nie różnią się między sobą, tak więc cyklodekstryna nie może być i w tym przypadku wykorzystana do rozróżniania enancjomerów. Zastosowanie analizy termicznej pozwoliło na ilościowe oznaczanie wody krystalizacyjnej i wody zaabsorbowanej. Ilość wody, którą określiłam jest zgodna z uzyskanymi i przedstawionymi w publikacji danymi krystalograficznymi. Warto zauważyć, że cząsteczki wody w kompleksach cyklodekstryny z geraniolem są związane w inny sposób niż te w kompleksach z α -terpineolem. Prawdopodobnie część cząsteczek wody (około 2-3 cząsteczki) w kompleksie z geraniolem jest związana mocniej w sieci krystalicznej.

4.2.2. Opis wytwarzania stałego nośnika (nanometryczny węglan wapnia) o odpowiednich właściwościach (rozmiar pojedynczych cząstek) poprzez zaproponowanie nowego modelu opisującego proces powstawania węglanu wapnia w reaktorze z obrotowymi dyskami. Porównanie uzyskanych danych morfologicznych kryształów z danymi modelowymi. Opracowanie projektu instalacji do wytwarzania nanometrycznego węglanu wapnia w skali technicznej.

W moich badaniach nad stworzeniem dobrze zdefiniowanego nośnika bardzo istotne było wybranie odpowiedniej metody otrzymywania stabilnych, jednorodnych i czystych nanocząsteczek węglanu wapnia oraz opracowanie modelu ich tworzenia. Wybrana i zastosowana przez mnie metoda otrzymywania węglanu wapnia pozwala na uzyskanie jednej tylko odmiany polimorficznej węglanu wapnia – kalcytu, która jest formą najbardziej stabilną termodynamicznie spośród wszystkich odmian polimorficznych węglanu wapnia. Otrzymywany węglan wapnia ma bardzo dobrze rozwiniętą powierzchnię. Dla przyszłych zastosowań, węglanu wapnia są to szczególnie istotne czynniki.

Do opisu sposobu agregacji nanocząsteczek w reaktorze zaproponowałam nowy model reakcji strącania węglanu wapnia uwzględniający również proces tworzenia agregatów. Ponadto określiłam, w jaki sposób proces agregacji nanocząstek może być kontrolowany przez warunki mieszania w reaktorze i przez początkową zawartość zawiesiny wodorotlenku wapnia [H6]. Zasadniczą częścią aparatu jest reaktor

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

z obrotowymi dyskami, w którym prowadzona jest reakcja w trójfazowym układzie ciecz-gaz-ciało stałe, w odpowiednich, ściśle zdefiniowanych dla tego celu, warunkach procesowych. Reakcja otrzymywania CaCO_3 przebiega w cienkim filmie cieczy (zawiesina wodorotlenku wapnia) utworzonym na powierzchni dysków będących w stałym kontakcie z przepływającym dwutlenkiem węgla (CO_2). Reakcję prowadzi się w ściśle określonych warunkach temperatury i ciśnienia oraz przy określonym pH.

W skali laboratoryjnej, przy zastosowaniu reaktora z obrotowymi dyskami przeprowadziłam proces nasycania zawiesiny $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dwutlenkiem węgla. Uzyskane wyniki wskazują, że proces nasycania rozproszonego wodorotlenku wapnia w wodzie w obecności gazowego CO_2 w warunkach otoczenia, prowadzi do wytrącenia agregatów sub-mikrometrycznych w zakresie $<1 \mu\text{m}$. Rozmiar otrzymywanych agregatów jest silnie uzależniony zarówno od warunków wytrącania (szybkość mieszania i początkowe stężenie zawiesiny) jak i czasu przebywania w roztworze. Metoda dynamicznego rozpraszania światła DLS wykazała, że uzyskujemy stabilne, nanokryształy kalcytu, które natychmiast agregują. Średnica agregatów zmniejsza się ze wzrostem szybkości mieszania. Jednak przy bardzo dużej szybkości mieszania (160 obrotów na minutę) mieszanie nie jest jednorodne, co prowadzi do większej wielkości aglomeratów. Wielkości agregatów są również zależne od początkowego stężenia zawiesiny. Przy wyższym stężeniu zawiesiny tworzą się większe agregaty. Przy zastosowaniu metod analizy termogravimetrycznej opracowałam metodę przygotowania powierzchni węglanu wapnia do nanoszenia substancji aktywnej. Otrzymany nanometryczny węglan wapnia należy ogrzewać w suszarce, w temperaturze $400 \text{ }^\circ\text{C}$ przez około 2 godziny. Ogrzewanie prowadzi się do uzyskania chemicznie czystych agregatów kalcytu, które mają średnią wielkość równą 950 nm .

W celu wyjaśnienia sposobu agregacji cząstek w postaci kalcytu przeprowadziłam porównanie danych morfologii otrzymanych kryształów w trakcie procesu wytrącania z wynikami symulacji tworzenia agregatów na podstawie zaproponowanego przeze mnie nowego modelu, biorącego pod uwagę oprócz kinetyki reakcji wielofazowych i wzrostu kryształów także proces ich agregacji.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

Do opracowania modelu procesu zarodkowania i wzrostu cząstek węglanu wapnia w badanym reaktorze, przyjąłam następujące założenia:

- 1) Stężenie Ca(OH)_2 w roztworze wodnym jest określone poprzez jego rozpuszczalność i utrzymywane na stałym poziomie do momentu gdy nadmiar stałego wodorotlenku wapnia jest w mieszaninie reakcyjnej. Następnie stężenie rozpuszczonego Ca(OH)_2 zanika eksponencjalnie (zgodnie z literaturowymi danymi doświadczalnymi).
- 2) Stężenie reagenta gazowego (CO_2) jest utrzymywane na stałym poziomie a jego stężenie w roztworze wodnym jest ściśle określone poprzez jego rozpuszczalność w wodzie w danych warunkach temperatury i ciśnienia.
- 3) Rozpuszczony węglan wapnia ulega wytrąceniu zgodnie z prawami kinetycznymi opisanymi w modelu, gdy jego stężenie w roztworze przekracza poziom nasycenia.
- 4) Szybkość wzrostu otrzymanej masy kryształów jest proporcjonalny do całkowitej powierzchni zarodków.
- 5) Przedział czasowy dla obliczeń formowania zarodków i wzrostu kryształów jest równy czasowi absorpcji dwutlenku węgla w mieszaninie reakcyjnej.
- 6) Zmianę szybkości obrotowej dysków symulowano poprzez zmianę całkowitego czasu trwania procesu.

Ponieważ powstawanie zarodków krystalizacyjnych jest procesem o wiele szybszym od wzrostu kryształów, w programie obliczeniowym utworzono dwie pętle: zewnętrzną, zliczającą rozmiar wytrączanych ziaren i pętlę wewnętrzną, obliczającą gęstość rozkładu poszczególnych wielkości ziaren. Efektywny rozmiar zarodków L_0 został obliczony z równania Gibbsa – Thomsona, według przybliżenia Wachi i Jonesa. Wartość L_0 waha się od $3 \cdot 10^{-8}$ m do $10 \cdot 10^{-8}$ m. Obliczenia modelowe potwierdzają w pełni wyniki przeprowadzonych badań eksperymentalnych i wyjaśniają przyczynę stałości wielkości pojedynczych cząstek nanometrycznego węglanu wapnia otrzymywanych w reaktorze rotacyjnym, które mają wymiary zbliżone do wielkości zarodków CaCO_3 . Ze względu na warunki hydrodynamiczne panujące w tym reaktorze wzrost pojedynczych cząstek

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

nanometrycznego węglanu wapnia jest na tyle mały, że w ciągu trwania procesu wytrącania nie są one w stanie zmienić znacząco swych rozmiarów. Ponieważ wyniki obliczeń są w pełni zgodne z wynikami doświadczeń przeprowadzonych w reaktorze z obrotowymi dyskami, można przyjąć, że zaproponowany przez mnie do obliczeń model procesu otrzymywania nanometrycznego węglanu wapnia, odpowiada (z dokładnością eksperymentalną) rzeczywistemu procesowi zachodzącemu w tym reaktorze. W przypadku otrzymywania węglanu wapnia, w reaktorze z obrotowymi dyskami mamy do czynienia z procesem precypitacji zachodzącym w układzie trójfazowym ciało stałe – ciecz – gaz. W reaktorze tym, reakcja przebiega w cienkim filmie roztworu wodorotlenku wapnia, utworzonym na powierzchni wirujących dysków, który jest w kontakcie z dwutlenkiem węgla przepływającym (stały przepływ) przez reaktor. W ten sposób, tworzy się stała powierzchnia międzyfazowa gaz – ciecz, w której zachodzi homogeniczna reakcja

w układzie trójfazowym (gaz - CO₂, ciecz – Ca(OH)₂, ciało stałe – CaCO₃). Reakcje zachodzące w tym procesie, mogą być opisane, następującymi równaniami:



Do określenia bilansu masy reakcji przebiegających w reaktorze zastosowałam teorię filmu^{34,35}:

³⁴ S. Wachi, A.G. Jones, Mass transfer with chemical reaction and precipitation, Chemical Engineering Science, 46(4) (1991) 1027.

³⁵ P.V. Danckwerts Gas-liquid reaction. New York: McGraw-Hill, 1970.

 DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
 M. WSZELAKA-RYLIK

$$\frac{\partial c_{CO_2}}{\partial t} = D_{CO_2} \left(\frac{\partial^2 c_{CO_2}}{\partial x^2} \right) - k c_{CO_2} c_{OH} \quad (5)$$

$$\frac{\partial c_{OH}}{\partial t} = D_{OH} \left(\frac{\partial^2 c_{OH}}{\partial x^2} \right) - k c_{CO_2} c_{OH} \quad (6)$$

$$\frac{\partial c_{CaCO_3}}{\partial t} = D_{CaCO_3} \left(\frac{\partial^2 c_{CaCO_3}}{\partial x^2} \right) - k c_{CO_2} c_{OH} - G' - B' \quad (7)$$

gdzie:

t - czas, [s],

c_{CO_2} , c_{OH} , c_{CaCO_3} - odpowiednio, stężenia $CO_{2(g)}$ (substrat), (OH^-) (substrat) i $CaCO_3$ (produkt) [kg/m^3],

G' , B' - odpowiednio, szybkość nukleacji i wzrostu kryształów produktu, [$kg/(m^3s)$],

k - stała szybkości reakcji drugiego rzędu, [$m^3/(kg s)$],

D_{CO_2} , D_{OH} , D_{CaCO_3} - odpowiednio, współczynniki dyfuzji (CO_2), (OH^-) i (CO_3^{2-}) , [m^2/s].

Zakładając, że stężenie [CO_3^{2-}] jest stałe w warstwie dyfuzyjnej opisałam równowagę populacji wytrąconych cząstek ($CaCO_3$) za pomocą następującego równania³⁶:

$$\frac{\partial N}{\partial t} + G \left(\frac{\partial N}{\partial L} \right) = D_p \left(\frac{\partial^2 N}{\partial x^2} \right) \quad (8)$$

gdzie:

³⁶A.D. Randolph, M.A. Larson Theory of particulate processes. 2nd ed. New York: Academic Press; 1988.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

N - gęstość populacji cząstek, [$m^{-1}m^{-3}$],

G - szybkość wzrostu kryształu, [m/s],

L - wymiar charakterystyczny cząstki, [m],

D_p - współczynnik dyfuzji cząstki, [m^2/s].

Podstawiając równanie

$$N = P / L \tag{9}$$

Otrzymujemy zależność:

$$\frac{\partial P}{\partial t} + G \left(\frac{\partial P}{\partial L} \right) = D_p \left(\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} \right) + \frac{G}{L} P \tag{10}$$

gdzie:

$P(x, L_i, t)$ - gęstość rozkładu cząstek o wymiarze L_i , [m^{-3}],

L_i - charakterystyczny wymiar nowo zarodkowanej cząstki [m],

Rozwiązując równania bilansu masy (równania 5 - 7) i równanie populacji (równanie 10) (z właściwymi warunkami brzegowymi) mogłam obliczyć gęstość rozkładu cząstek ($P(t, x, L_i)$) i średnicę cząstki L_i .

Aby obliczyć wielkość agregatów uzyskiwanych w reaktorze rotacyjnym, postanowiłam rozszerzyć model dodając czynnik opisujący proces agregowania i dezagregowania cząstek. Dla $D_p = \text{const}$, równanie (8) można zapisać w następującej formie³⁷:

³⁷ A.S. Bramley et al. Aggregation during precipitation from solution. A method for extracting rates from experimental data, Journal of Colloid and Interface Science, 183 (1996) 155.

 DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
 M. WSZELAKA-RYLIK

$$\frac{\partial N}{\partial t} + G\left(\frac{\partial N}{\partial L}\right) = D_P\left(\frac{\partial^2 N}{\partial x^2}\right) + S \quad (11)$$

gdzie:

S – funkcja opisująca szybkość agregacji i dezagregacji.

Funkcja S (zależna od objętości) może być zapisana jako różnica dwóch funkcji: funkcji opisującej tworzenie agregatów - $b(v)$ ("urodzenie") i funkcji opisującej ich zanikanie - $d(v)$ ("śmierć").

$$S(v) = b(v) - d(v) \quad (12)$$

Obie funkcje ($b(v)$ i $d(v)$) składają się z dwóch czynników dotyczących agregacji cząstek ($b_a(v)$ i $d_a(v)$) oraz dwóch związanych z ich rozkładem ($b_d(v)$ i $d_d(v)$). W przypadku agregacji cząstek założyłam tworzenie jak i zanik agregatów, ponieważ wiele małych agregatów (czynnik zanikania - $d_a(v)$) tworzy większe agregaty (czynnik powstawania nowych cząstek - $b_a(v)$). Ta sama sytuacja ma miejsce w przypadku zaniku agregatów - duże agregaty znikają ($d_d(v)$) i tworzą się nowe małe agregaty (czynnik tworzenia nowych cząstek - $b_d(v)$).

Tak więc:

$$S(v) = b_a(v) + b_d(v) - d_a(v) - d_d(v) \quad (13)$$

Założyłam dalej, że w przypadku wytrącania się soli węglanu (słabo rozpuszczonej soli) wielkość cząstek określona jest przez agregację, a zatem proces zaniku może być pominięty w rozważaniach. To założenie jest szczególnie poprawne dla procesu krystalizacji zachodzącego w reaktorze z dyskiem obrotowym z powodu dużego przesylenia roztworu i krótkiego czasu procesu. Po tym założeniu równanie (13) będzie miało następującą postać:

 DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
 M. WSZELAKA-RYLIK

$$S(v) = b_a(v) - d_a(v) \quad (14)$$

gdzie dla początku agregacji mamy³⁸:

$$n(v, t=0) = n_o(v) \quad (15)$$

a czynniki $b_a(v)$ i $d_a(v)$ przyjmują następującą formę:

$$b_a(v) = \int_0^v \beta(v-v', v') n(v-v') n(v') dv' \quad (16)$$

$$d_a(v) = n(v) \int_0^\infty \beta(v, v') n(v') dv' \quad (17)$$

gdzie:

$\beta(v, v')$ – szybkość agregacji (częstotliwość zderzenia cząstek o objętości v i cząstek o objętości v'),

$n(v)$ – liczba cząstek o objętości v .

Równania (16, 17) można wyrazić, nie w postaci funkcji objętości, ale w postaci funkcji wymiaru charakterystycznego cząstki:

$$b_a(L) = \frac{L}{2} \int_0^L \beta((L^3 - \lambda^3)^{1/3}, \lambda) n(L - \lambda) n(\lambda) d\lambda \quad (18)$$

³⁸ H.M. Hulburt, S. Katz Some problems in particle technology—statistical mechanical formulation. Chemical Engineering Sciences. 19 (1964) 555.

 DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
 M. WSZELAKA-RYLIK

$$d_a(L) = n(L) \int_0^{\infty} \beta(L, \lambda) n(\lambda) d\lambda \quad (19)$$

gdzie:

$\beta(L, \lambda)$ – szybkość agregacji (częstotliwość zderzenia cząstek o wielkości L z cząstkami o rozmiarze λ),

$n(L)$ – liczba cząstek o wymiarze L

Wstawiając równania (18, 19) do równania (14) otrzymujemy ostateczną formę funkcji (S) opisującą agregację cząstek w reaktorze z obrotowymi dyskami:

$$S(L) = \frac{L}{2} \int_0^L \beta((L^3 - \lambda^3)^{1/3}, \lambda) n(L - \lambda) n(\lambda) d\lambda - n(L) \int_0^{\infty} \beta(L, \lambda) n(\lambda) d\lambda \quad (20)$$

Ponieważ wzrost kryształów i ich agregacja silnie zależy od przesylenia roztworu, przyjąłam, za Rigopoulos'em i Jones'em, że ze względu na przesylenie roztworu uzyskiwane w reaktorze z obrotowymi dyskami, wyrażenia opisujące szybkość wzrostu kryształów i ich agregację będą miały taką samą formę. Tak, więc szybkość agregacji może być opisana następującym równaniem:

$$\beta((L - \lambda), \lambda) = k_a (\lambda_s - 1)^g (\lambda + (L^3 - \lambda^3)^{1/3}) \quad (21)$$

gdzie:

k_a – stała agregacji,

λ_s – stopień przesylenia roztworu,

g – kolejność wzrostu kryształu

 DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
 M. WSZELAKA-RYLIK

Szybkość przesylenia roztworu można wyrazić następującym równaniem³⁹:

$$\sqrt{\lambda_s} - I = \sqrt{\frac{a_{Ca^{2+}} a_{CO_3^{2-}}}{K_{sp}}} - I \quad (22)$$

gdzie:

$a_{Ca^{2+}}$, $a_{CO_3^{2-}}$ - aktywności jonowe odpowiednio dla Ca^{2+} i CO_3^{2-}

K_{sp} - rozpuszczalność produktu (węglan wapnia)

Aktywność jonowa może być obliczona z przekształconego równania Debye-Hückel'a;

$$a_i = \gamma_i c_i \quad (23)$$

$$\log \gamma_i = -A_{DH} z_i^2 \left(\frac{\sqrt{I}}{1 + \sqrt{I}} - 0.3I \right) \quad (24)$$

gdzie:

γ_i - aktywność jonu "i",

c_i - stężenie jonu "i",

I - siła jonowa,

z_i - ładunek jonu "i",

A_{DH} - stała Debye-Hückel'a

³⁹ A.P. Collier, M.J. Hounslow, A growth and aggregation rates for calcite and calcium oxalate monohydrate, AIChE Journal. 45 (1999) 2298.

 DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
 M. WSZELAKA-RYLIK

Siła jonowa jest opisana następującym równaniem:

$$I = \frac{1}{2} \sum_i z_i^2 c_i \quad (25)$$

Rozwiązując równania bilansu masy (równania 5 - 7) i równanie populacji (równanie (11)) mogłam obliczyć dyskretyzowaną gęstość rozkładu cząstek ($P(t, x, L_i)$) i dyskretyzowaną średnicę L_i .

Do przeprowadzenia obliczeń symulacyjnych potrzebowałam jeszcze znajomości wyrażenia opisującego dyfuzję cząstek oraz szybkość nukleacji i wzrostu kryształów (z odpowiednimi warunkami brzegowymi). Dyfuzję kryształów w ciekłej warstwie opisałam równaniem Stokesa-Einsteina:

$$D_p = k_B T / (6\pi\mu r) \quad (26)$$

gdzie:

k_B – stała Boltzmann'a , $k_B = 1.38 \cdot 10^{-23}$ [kg m² s⁻² K⁻¹],

T – temperatura [K],

μ – lepkość [P],

r – promień cząstki

Szybkość nukleacji (J_n) i liniowy wzrost kryształów (G) wyrażono za pomocą równań Nielsena:

$$J_n = k_n (C - C^*)^n \quad (27)$$

$$G = k_g (C - C^*)^g \quad (28)$$

gdzie:

n, g - odpowiednio, rząd nukleacji i wzrostu,

 DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
 M. WSZELAKA-RYLIK

C, C^* - odpowiednio, stężenie składnika i równowagowe stężenie składnika (stan nasycenia) [kg/m^3]

k_n, k_g - odpowiednio, stałe szybkości nukleacji, [$\text{m}^6/(\text{kg s})$], i wzrostu kryształów [$\text{m}^4/(\text{kg s})$].

Równania mogą te być przedstawione jak niżej:

$$J_n = k_n \left(\sqrt{c_{Ca} c_{CO_3}} - \sqrt{K_{sp}} \right)^n \quad (29)$$

$$G = k_g \left(\sqrt{c_{Ca} c_{CO_3}} - \sqrt{K_{sp}} \right)^g \quad (30)$$

gdzie:

c_{Ca}, c_{CO_3} - odpowiednio, stężenie (Ca^{2+}) i stężenie (CO_3^{2-}), [kg/m^3],

K_{sp} - iloczyn rozpuszczalności produktu (węglan wapnia), [kg^2/m^6].

Równania opisujące masową szybkość nukleacji i wzrostu kryształów mają następującą postać:

$$B' = \alpha \rho J_n L_0^3 \quad (\alpha = \pi/6 \text{ dla kuli}) \quad (31)$$

$$G' = \sum_{i=0}^{\infty} \beta \rho P(x, L_i) G L_i^2 \quad (\beta = \pi \text{ dla kuli}) \quad (32)$$

gdzie:

ρ - gęstość kryształów

Warunki brzegowe dla międzyfazowej powierzchni gaz – ciecz, przyjmę

 DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
 M. WSZELAKA-RYLIK

zakładając, że, poza gazowym ($\text{CO}_{2(g)}$), pozostałe reagenty nie są lotne. Warunki te można wtedy opisać następującymi równaniami:

$$x = 0; t > 0 \rightarrow c_{\text{CO}_2} = c_{\text{CO}_2^0}, dc_{\text{OH}}/dx = 0, dc_{\text{CO}_3}/dx = 0, dP/dx = 0 \quad (33)$$

Warunki brzegowe dla filmu utworzonego na powierzchni dysku (δ_F – grubość filmu) przyjęłam, zakładając, że nowo tworzone cząstki mają efektywny rozmiar równy rozmiarowi zarodków - L_0 :

$$\text{dla } t > 0, 0 < x < \delta_F; t > 0; \rightarrow L = L_0; \frac{\partial P}{\partial t} + G \left(\frac{\partial P}{\partial L} \right) = D_P \left(\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} \right) + J_n + S \quad (34)$$

$$L \rightarrow \infty; P = 0 \quad (35)$$

Model ten bardzo dobrze opisuje przebieg precypitacji w ciekłym filmie. Stężenie $\text{Ca}(\text{OH})_2$ maleje w czasie z powodu bardzo wysokiej szybkości nukleacji. Wyższe przesylenie, akumulowane w ciekłym filmie z powodu wysokiego oporu dyfuzji, determinuje powstawanie małych kryształów, ponieważ szybkość nukleacji ($n = 4$) jest bardziej wrażliwa na przesylenie roztworu niż szybkość wzrostu kryształów ($g = 2$). Wniosek ten jest w pełni zgodny z wynikami eksperymentu.

Analiza morfologiczna, wielkość oraz agregacja otrzymanych kryształów czystego CaCO_3 została udokumentowana poprzez wykonanie fotografii przy pomocy skaningowego mikroskopu elektronowego. Widać na nim wyraźnie, że kryształy CaCO_3 tworzą agregaty krystalitów. Cząstki tworzące te dobrze upakowane agregaty charakteryzują się dobrze rozwiniętą romboedryczną strukturą morfologiczną. Pojedyncze kryształy CaCO_3 mają jednorodną strukturę morfologiczną i rozmiar ewidentnie mniejszy niż 50 nm. Nie stwierdziłam bardzo dużych agregatów w badanych próbkach proszków. Nie zaobserwowałam migracji cząstek i sedymentacji proszków w badanych próbkach przez ok. 20 min. Po tym czasie stabilności badane cząstki zaczynają agregować i po osiągnięciu odpowiedniej masy (wielkości) sedymentować. Analiza dyfraktometryczna pokazuje, że jedyną otrzymana formą polimorficzną CaCO_3 jest czysty kalcyt. Dyfraktogramy otrzymanych cząstek CaCO_3 są zgodne ze wzorcem. Rezultaty zostały przedstawione w pracy **H6**.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

Opracowana metoda wytwarzania nanometrycznego węgla wapnia została wykorzystana do opracowania modelu procesu wytwarzania nanometrycznego węgla wapnia oraz przygotowania projektu reaktora (wraz z instalacją membranową) w skali technicznej. Prace realizowałam we współpracy z firmą WKG Sp. z o.o w ramach projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. W trakcie realizacji projektu został wykonany reaktor dyskowy w skali półtechnicznej i zastosowany do wytworzenia nanometrycznego węgla wapnia z wodorotlenku wapnia dostarczonego przez firmę WKG Sp. z o. o. Uzyskane próbki węgla wapnia były analizowane pod kątem morfologii (dyfraktometr proszkowy), wielkości uzyskanych kryształów CaCO_3 i ich aglomeratów (metoda SEM) oraz ich czystości (termogravimetria ze spektrometrią mas). Obliczone średnice pojedynczych kryształów węgla wapnia, dla trzech badanych surowców były do siebie bardzo zbliżone i wynosiły ok. 85 nm. Kryterium optymalności prowadzenia procesu na pilotażowym stanowisku badawczym (reaktor z obrotowymi dyskami) są parametry procesowe, dla których można otrzymać jednorodny produkt. Stwierdziłam, że wielkość pojedynczych cząstek otrzymywanych w pilotażowym, dyskowym reaktorze rotacyjnym jest ok 2.5-krotnie większa, niż w przypadku wyników badań uzyskanych w reaktorze laboratoryjnym. Można to wytłumaczyć faktem, iż w pilotażowym, dyskowym reaktorze rotacyjnym (dużo większa skala w porównaniu z reaktorem laboratoryjnym) mamy do czynienia z dłuższym czasem przebywania zarodków w reaktorze, co powoduje wzrost ich rozmiarów w porównaniu z reaktorem laboratoryjnym. Jednak i tu otrzymuje się, jednorodny, jednomodalny rozkład cząstek. Wyniki otrzymane dla badanych próbek, pokazują, że w pilotażowym, dyskowym reaktorze rotacyjnym uzyskano czysty nanometryczny węgiel wapnia, który spełnia wymogi stawiane materiałom PCC i może być stosowany w wielu dziedzinach przemysłu, m. in. do produkcji farmaceutyków.

Opisane wyniki dotyczące otrzymywania nanometrycznego węgla wapnia w pilotażowym reaktorze z obrotowymi dyskami pozwoliły na zaprojektowanie reaktora (wraz z instalacją membranową do przygotowania wody procesowej) do wytwarzania nanometrycznego węgla wapnia z surowców dostarczanych przez WKG Sp. z o.o, w skali technicznej²⁵.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

Projekt reaktora wraz z instalacją membranową do produkcji nanometrycznego węglanu wapnia z posiadanego surowca w skali technicznej²⁵ składa się z trzech zintegrowanych ze sobą elementów:

- Zespołu reaktora: mieszalnik z mieszadłem szybkoobrotowym, dyskowy reaktor rotacyjny, butla z CO₂ wraz z układem regulacji, wysokociśnieniowy zestaw myjący.
- Instalacji membranowej do przygotowywania wody procesowej.
- Instalacji do odwadniania węglanu wapnia: odstojnik, układ do filtracji wstępnej, układ do mikrofiltracji.

Reasumując należy stwierdzić, że projekt wstępny reaktora (wraz z instalacją membranową) do produkcji nanometrycznego węglanu wapnia w skali technicznej²⁵ wskazuje na możliwość produkcji jednorodnego (rozkład jednomodalny), nanometrycznego węglanu wapnia (wielkość pojedynczych cząstek ok. 100 nm), z wydajnością ok. 85%.

4.2.3. Opracowanie metody nanoszenia związków aktywnych biologicznie i farmakologicznie, cyklodekstryn i ich kompleksów na nanometryczny węglan wapnia.

Osiągnięciem w tym zakresie, będącym efektem powiązania wszystkich opisanych powyżej zagadnień, jest metoda tworzenia układu nośnik-substancja czynna lub nośnik-substancja aktywna w formie kompleksu. Wiąże ono ze sobą badania termodynamiki kompleksów substancji czynnych z cyklodekstrynami, modelowy opis procesu wytwarzania nanometrycznego węglanu wapnia oraz pokrywanie nanometrycznego węglanu wapnia substancją czynną, cyklodekstryną lub ich kompleksem.

W przypadku pokrywania nośnika kompleksem w pierwszym etapie tworzenia układu należy przygotować i opisać termodynamicznie kompleks cyklodekstryny z substancją czynną. Znajomość wyznaczonych parametrów termodynamicznych kompleksowania w tym stałej równowagi pozwoli na kontrolowanie procesu uwalniania substancji czynnej z badanego układu. Drugi etap to przygotowanie, w kontrolowany sposób nanocząstek, które będą stosowane jako nośnik do osadzania leku bądź jego kompleksu, a na koniec pokrycie tych cząstek substancją lub jej kompleksem z cyklodekstryną zgodnie z opracowaną przeze mnie

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

metodą [H1]. Efedryna i jej kompleks z β -CD zostały wykorzystane do pokrywania uzyskanego w sposób kontrolowany nanometrycznego węglanu wapnia. Węglan wapnia otrzymałam przy zastosowaniu opisanej metody w skali laboratoryjnej. Testy pokazały, że mamy do czynienia z czystym kalcytem. Wielkość krystalitów oszacowanych równaniem Scherrera wynosiła około 30 - 38 nm (\pm 3 nm). Wyznaczona średnica cząstek została również potwierdzona w mikrografach SEM. Czystość kalcytu przeanalizowałam na podstawie badań termogravimetrycznych. Wielkość skupisk czystych cząstek kalcytu, jak również cząstek CaCO_3 pokrytych efedryną i jej kompleksem z β -CD zostały zmierzone metodą DLS. Stwierdziłam, istnienie czystych, prawie monodispersyjnych agregatów CaCO_3 o średniej średnicy równej 329 nm (\pm 5 nm). Określiłam optymalne warunki największego pokrycia cząstek CaCO_3 przez cząsteczki efedryny i kompleksu efedryny z β -CD. Zgodnie z opisaną procedurą określiłam termogravimetrycznie stopień pokrycia węglanu wapnia. Ponadto podałam wielkość cząstek węglanu wapnia pokrytego efedryną i jej kompleksami metodą dynamicznego rozpraszania światła. W przypadku efedryny zaobserwowano dwumodalny rozkład cząstek. Pierwszą małą populację o średniej średnicy ok. 180 nm (\pm 5 nm) i drugą – dużą o średniej średnicy ok. 274 nm (\pm 5 nm). Odmienny, podobny do otrzymanego dla czystego CaCO_3 , rozkład cząstek otrzymano dla inkluzyjnych kompleksów efedryny z β -CD. Populacja cząstek charakteryzowała się bardzo wąskim, jednomodalnym rozkładem o średniej średnicy równej ok. 211 nm (\pm 5 nm). Należy zwrócić uwagę, że w obydwu tych przypadkach średnia średnica agregatów cząstek była mniejsza niż w przypadku czystego CaCO_3 . Spowodowane jest to tym, że zarówno efedryna jak i jej kompleks β -CD spełnia tu rolę czynnika antyagregującego, podobnego do roli surfaktantów. Zgodne jest to z moimi poprzednimi badaniami i dowodzi, że w badanych przypadkach mamy do czynienia z adsorpcją substancji aktywnych na powierzchni CaCO_3 .

Metodę nanoszenia cyklodekstryny na powierzchnię węglanu wapnia opisałam w zgłoszeniu patentowym¹³. Zaprezentowana metoda pozwala na wytwarzanie bardzo stabilnych i dobrze zorganizowanych kryształów CaCO_3 (kalcyt), pokrytych monowarstwą α -cyklodekstryny. Uzyskanie maksymalnego pokrycia cząstek kalcytu monowarstwą α -cyklodekstryny jest możliwe w przypadku zastosowania ściśle określonego początkowego stężenia roztworu wodnego α -cyklodekstryny. Jednorodne agregaty α -cyklodekstryny o sprecyzowanej wielkości są następnie wytrąsane z manometrycznym węglanem wapnia,

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

w odpowiednich proporcjach i w określonym czasie. Do analizy adsorpcji α -cyklodekstryny na powierzchni kalcytu została zastosowana metoda termogravimetryczna, pozwalająca zarówno na analizę morfologiczną zaadsorbowanych warstw jak i określenie ich ilości. Przed przystąpieniem do analizy naniesionej na nanometryczny CaCO_3 α -cyklodekstryny przeprowadzono badania termogravimetryczne mieszaniny fizycznej α -cyklodekstryny i nanometrycznego węgla wapnia. Badałam wpływ czasu wytrząsania roztworu α -cyklodekstryny z nanometrycznym węglem wapnia na jej nanoszenie na CaCO_3 . Stwierdziłam, że czas wytrząsania próbek nie ma wpływu na ilość zaadsorbowanej na powierzchni nanometrycznego węgla wapnia α -cyklodekstryny. Należy przy tym zauważyć, że badany węgiel wapnia został pokryty monowarstwą α -cyklodekstryny. Wyniki pomiarów metodą DLS pokazały również, że α -cyklodekstryna występuje w wodzie w postaci agregatów. Średnia efektywna średnica agregatów w badanym zakresie stężeń wynosiła ok. 430 nm, ale wyraźnie rosła ze wzrostem stężenia α -cyklodekstryny. Dlatego też, wykonano dodatkowo pomiar wielkości agregatów α -cyklodekstryny, dla wyznaczonego eksperymentalnie stężenia, przy którym otrzymuje się maksymalne pokrycie nanowęglanu wapnia monowarstwą α -cyklodekstryny. Otrzymane wyniki pokazują, że dla wybranego stężenia roztworu α -cyklodekstryna występuje w postaci jednorodnych (rozkład jednomodalny) agregatów. Taka agregacja powoduje wzrost, w porównaniu do wyliczeń teoretycznych, ilości zaadsorbowanej monowarstwy α -cyklodekstryny na powierzchni stosowanego nanometrycznego CaCO_3 .

Nanocząstki CaCO_3 zostały również pokryte monowarstwą dwóch kwasów tłuszczowych: kwasu laurynowego i mirystynowego [**H1**, **H8**]. Uzyskanie pokrycia cząstek kalcytu tylko monowarstwą jest możliwe w przypadku zastosowania ściśle określonego początkowego stężenia kwasów tłuszczowych odpowiadającego pokryciu otrzymanych w reaktorze cząstek monowarstwą. Badania powierzchni właściwej cząstek CaCO_3 pokrytych kwasami tłuszczowymi pokazują, że jest ona bardziej rozwinięta niż w przypadku czystych cząstek CaCO_3 , w wyniku zapobiegania agregacji krystalitów. Podobnie do wyników otrzymanych dla czystego CaCO_3 , cząsteczki CaCO_3 pokryte zarówno kwasem laurynowym jak i mirystynowym charakteryzują się wąskim rozkładem wielkości cząstek a ich średnica zależy od ilości kwasu tłuszczowego użytej do pokrywania powierzchni kalcytu. Otrzymane wyniki wskazują, że warstwa kwasu laurynowego i mirystynowego zaadsorbowana na powierzchni kalcytu w znaczącym stopniu powstrzymuje agregowanie cząstek kalcytu.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

Wykonałam analizę morfologiczną zaadsorbowanych warstw kwasów tłuszczowych jak i określiłam ich ilości. Wyniki pokazują, że w przypadku obydwu kwasów tłuszczowych najlepsze wyniki zostały otrzymane dla stężenia kwasu odpowiadającego tworzeniu monowarstwy na powierzchni kalcytu. Dla tego stężenia, bowiem, powierzchnia kalcytu była pokryta największą ilością kwasów tłuszczowych i tworzyła się wówczas tylko monowarstwa kwasu tłuszczowego. Dla niższych stężeń kwasów tłuszczowych również tworzyła się tylko monowarstwa, ale ilość zaadsorbowanych kwasów tłuszczowych była znacznie mniejsza. Dla wysokich stężeń kwasów tłuszczowych tworzyły się na powierzchni kalcytu zarówno monowarstwy jak i lokalne dwuwarstwy.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych

5.1. Praca zawodowa i działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora nauk chemicznych.

W czerwcu 1995 roku ukończyłam, rozpoczęte w październiku 1990 roku, studia magisterskie na Wydziale Matematyczno-Fizyczno-Chemicznym Uniwersytetu Łódzkiego, na specjalności chemia fizyczna. Ze względu na moje zainteresowania zagadnieniami związanymi z badaniami energetyki oddziaływań związków o znaczeniu biologicznym oraz ich roli w procesach życiowych, pracę dyplomową realizowałam w Katedrze Chemii Fizycznej Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Henryka Piekarskiego, prof. UŁ oraz dr Pawła Góralskiego. W Katedrze tej od wielu lat prowadzono badania dotyczące właściwości fizykochemicznych układów o znaczeniu biologicznym. Prowadzone badania, mimo, że w warunkach odbiegających od środowiska realnych układów biologicznych, są niezwykle pomocne w interpretacji zjawisk zachodzących w warunkach rzeczywistych. Były to prace poświęcone oddziaływaniom w roztworach peptydów, aminokwasów, związków koronowych, składników błon komórkowych oraz cholesterolu. Ja zajęłam się kalorymetrycznymi badaniami oddziaływań w układach zawierających cholesterol i trójglicerydy w czterochlorku węgla. Uwaga badaczy skierowana była wówczas na zjawisku samoasocjacji cholesterolu. Z analizy dostępnej wtedy literatury wynikało, iż brak jest wiarygodnych danych dotyczących efektów

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

energetycznych specyficznych oddziaływań cholesterolu. W pracy magisterskiej przedstawiłam rezultaty pomiarów kalorymetrycznych w układach dwuskładnikowych: trójgliceryd-czterochlorek węgla oraz w układach trójskładnikowych: cholesterol-trójgliceryd-czterochlorek węgla. Badanymi związkami były trójglicerydy kwasów: octowego, masłowego, laurynowego, palmitynowego i oleinowego. Z przeprowadzonych badań wynikało, że trójglicerydy te wykazują słabe oddziaływania „substancja rozpuszczona – substancja rozpuszczona” typu dipol-dipol lub poprzez siły van der Waalsa. Stałe trójglicerydy charakteryzują się wysokimi wartościami entalpii rozpuszczania. Przyczyną tego jest wysoka wartość entalpii przejścia fazowego ciała stałe-ciecz tych związków. Z prowadzonych pomiarów ciepła mieszania roztworów cholesterol- CCl_4 i trójgliceryd- CCl_4 wynikało, że asocjaty cholesterolu z trójglicerydami tworzą się za pośrednictwem stosunkowo słabych wiązań wodorowych. Długość łańcucha węglowodorowego jak również obecność wiązania podwójnego (trójgliceryd kwasu oleinowego) ma niewielki wpływ na siłę powstających wiązań. Zaobserwowałam jednak korelacje między entalpią tworzenia kompleksu a zasadowością trójglicerydu występującego w charakterze akceptora protonu. Był to dla mnie pierwszy krok w kierunku samodzielnego tworzenia układów modelowych związków o znaczeniu praktycznym. W okresie pisania pracy magisterskiej zdobyłam również bardzo duże doświadczenie jako eksperymentator. Już w trakcie studiów nawiązałam współpracę z Zakładem Kalorymetrii Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie kierowanym przez prof. dr hab. Wojciecha Zielenkiewicza. Pracę magisterską obroniłam w czerwcu 1995 roku. Te pierwsze doświadczenia badawcze sprawiły, że moje zainteresowania naukowe realizowane w kolejnych latach (zarówno w trakcie trwania studiów doktoranckich, jak też po uzyskaniu stopnia naukowego doktora) były już ściśle związane z chemią fizyczną związków bioaktywnych, a dokładnie z termodynamiką tych związków.

Po ukończeniu studiów magisterskich, z dniem 1 września 1995 roku, rozpoczęłam pracę w Instytucie Chemii Fizycznej PAN w Zakładzie Kalorymetrii. Zespół naukowy kierowany przez prof. dr Wojciecha Zielenkiewicza prowadził wówczas badania zasad kwasów nukleinowych w ramach grantu KBN. Włączyłam się aktywnie

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

w te badania, czego rezultatem była publikacja ⁴⁰ dotycząca termochemicznych właściwości roztworów metylowanych pochodnych adeniny. W roku 1996 rozpoczęłam, prowadzone w Instytucie Chemii Fizycznej PAN, studia doktoranckie oraz realizację pracy doktorskiej pod kierunkiem prof. dr hab. Wojciecha Zielenkiewicza. Zakres mojej pracy doktorskiej obejmował:

- Wyznaczenie entalpii oddziaływań cytozyny i jej metylo-, metoksy- i hydroksy-pochodnych z wodą.

Jako metodę postępowania przyjąłam określenie entalpii solwatacji na podstawie doświadczalnie wyznaczonych entalpii rozpuszczania i sublimacji oraz półempirycznie określonych entalpii tworzenia wnęki w ciekłym rozpuszczalniku. Dane doświadczalne entalpii solwatacji (określone na podstawie eksperymentalnie wyznaczonych entalpii rozpuszczania i sublimacji) w roztworach wodnym, metanolowym i N, N-dwumetyloformamidzie umożliwiły określenie entalpii przejścia woda-metanol i woda-DMF.

- Stworzenie modelu oddziaływań wybranych pochodnych zasad kwasów nukleinowych z rozpuszczalnikiem.

Model ten oparty był na założeniu, że woda zarówno jako dobry akceptor jak i donor protonów, oddziałuje z atomami tlenu, azotu i wodorami polarnymi badanych substancji. Metanol, jako lepszy donor protonów niż ich akceptor, oddziałuje z atomami azotu i tlenu, a DMF, ze względu na swoje akceptorowe właściwości, oddziałuje tylko z atomami wodoru. Przy tak przyjętym założeniu określiłam powierzchnie dostępne dla rozpuszczalnika i skorelowałam je z wyznaczoną przeze mnie entalpią solwatacji.

- Badania poszerzyłam o określenie cząstkowych molowych objętości roztworów badanych substancji. Wyzaczyłam parametr charakteryzujący właściwości objętościowe badanych układów (α), zdefiniowałam polarność badanych związków w różnych rozpuszczalnikach (P) oraz wyznaczyłam korelacje $\alpha=f(P)$.

⁴⁰ A. Zielenkiewicz, **M. Wszelaka-Rylik**, J. Poznanski, W. Zielenkiewicz Thermochemistry of aqueous solutions of 6,6,9-trimethyladenine and 6,6-dimethyladenine at 25°C, 35°C, 45°C. **Journal of Solution Chemistry**, 26 (1997) 551,

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

- Określiłam relacje pomiędzy własnościami objętościowymi i entalpowymi badanych związków. Wykazałam, że entalpia solwatacji zależy od parametru β będącym miarą reorganizacji rozpuszczalnika spowodowaną wprowadzeniem cząsteczki badanej substancji do rozpuszczalnika. Wyniki te potwierdziły przypuszczenia, że dla pochodnych pirymidynowych zasad kwasów nukleinowych można oczekiwać prostej korelacji pomiędzy własnościami objętościowymi a entalpowymi tych związków.
- Skonstruowałam i skalibrowałam wraz z naukowcami z Rosyjskiej Akademii Nauk nowy przyrząd do wyznaczania entalpii sublimacji. Przyrząd ten umożliwił przeprowadzenie pomiarów badanych substancji, które dostępne były tylko w bardzo małych ilościach i charakteryzowały się niskimi prężnościami pary, co wykluczało zastosowanie innych (standardowych) aparatów. Zasada wykorzystana w konstrukcji tego urządzenia oparta jest na metodzie przepływu gazu obojętnego nad substancją sublimującą.

Rozprawę doktorską pt. „Własności termodynamiczne cytozyny i jej metylo-, hydroksy- i metoksy- pochodnych w wodzie, metanolu i N,N-dwumetyloformamidzie” obroniłam w czerwcu 2001 roku i w tym roku Rada Naukowa Instytutu Chemii Fizycznej PAN przyznała mi stopień doktora nauk chemicznych. Wyniki moich badań zostały zauważone przez Komitet Naukowy Amerykańskiej Konferencji Kalorymetrycznej, który w roku 1998 przyznał mi nagrodę za wkład w rozwój kalorymetrii. Zostałam zaproszona do przedstawienia wyników swoich badań w wykładzie na 54 Amerykańskiej Konferencji Kalorymetrycznej, odbywającej się w Tallahassee na Florydzie. Wyniki badań przedstawionych w rozprawie doktorskiej, wraz z ich dyskusją, zostały opublikowane w formie artykułów^{41,42,43,44}.

⁴¹ A. Zielenkiewicz, **M. Wszelaka-Rylik**, J. Poznański, W. Zielenkiewicz, Thermochemistry of aqueous solutions of alkylated nucleic acid bases. X. Enthalpies of hydration of cytosine and some methylated hydroxy- and methoxy- derivatives of cytosine, **Journal of Solution Chemistry**, **27 (1998) 235**.

⁴² W. Zielenkiewicz, G.L.Perlovich, **M. Wszelaka-Rylik** The vapour pressure and the enthalpy of sublimation determination by inert gas flow method, **Journal of Thermal Analysis** **57 (1999) 225**.

⁴³ W. Zielenkiewicz, **M. Wszelaka-Rylik**, J. Poznański Thermodynamic investigations of cytosine and their methyl, methoxy and hydroxy derivatives. Enthalpies of solvation in methanol and N,N-dimethylformamide, **Journal of Molecular Liquids**, **92 (2001) 185**.

⁴⁴ W. Zielenkiewicz, **M. Wszelaka-Rylik** Volumetric Investigations of Solute-Solvent Interactions of Cytosine and Their Methyl-, Methoxy and Hydroxy- Derivatives in Methanol and N,N-Dimethylformamide at 25°C. **Thermochimica Acta**, **394 (2002) 45**.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

W trakcie studiów doktoranckich odbyłam trzymiesięczny staż naukowy w Uniwersytecie Blaise Pascal we Francji. W trakcie stażu rozpoczęłam badania reakcji kompleksowania związków makrocyklicznych oraz dwupeptydów. Wyniki tych badań zostały opisane w p. 5.2.4. Ponadto odbyłam staż w Interdyscyplinarnym Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego, gdzie prowadziłam obliczenia parametrów strukturalnych zasad kwasów nukleinowych i ich pochodnych takich jak: powierzchnia cząsteczek, powierzchnie poszczególnych atomów, czy objętości otoczek solwatacyjnych.

Po zakończeniu realizacji pracy doktorskiej prowadziłam badania oddziaływań uracylu i jego alkilowanych pochodnych z rozpuszczalnikiem. Do analizy wyników gęstości oraz cząstkowych molowych objętości roztworów uracylu i jego pochodnych zastosowałam model opracowany w pracy doktorskiej opierający się na założeniu, iż gęstość otoczki solwatacyjnej zależy od struktury i polarności (P) rozpuszczonej substancji. Rezultaty tych obliczeń potwierdziły przypuszczenia, że opracowany dla cytozyny i jej pochodnych model można z powodzeniem stosować dla pochodnych pirymidynowych zasad kwasów nukleinowych. Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji⁴⁵.

5.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych.

Po uzyskaniu stopnia doktora moim celem było dążenie do poznania specyfiki oddziaływań związków biologicznych m.in. takich jak: białka, peptydy, cukry, nukleozydy, nukleotydy, które niewątpliwie odgrywają znaczącą rolę w procesach życiowych. W obszarze moich badań były także oddziaływania związków makrocyklicznych ze związkami o znaczeniu biologicznym. Główne moje zainteresowania ukierunkowane były na określanie parametrów termodynamicznych tych oddziaływań

⁴⁵ W. Zielenkiewicz, **M. Wszelaka-Rylik**. Volumetric Investigations of Solute-Solvent Interactions of Some Alkylated Derivatives of Uracil in Methanol and N,N-dimethylformamide at 25°C, **Journal of Molecular Liquids**, 95 (2002) 285.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

oraz zależności między właściwościami fizykochemicznymi badanych związków a rodzajem oddziaływań.

W tym okresie współpracowałam z różnymi instytucjami naukowymi w kraju i zagranicą, gdzie miałam możliwość spotkania i pracy z naukowcami zajmującymi się badaniem związków o znaczeniu biologicznym jak i specjalistami z różnych gałęzi przemysłu.

Poniżej przedstawiam moje prace badawcze podzielone na cztery główne nurty moich zainteresowań naukowych. Wszystkie publikacje, które ilustrują przebieg poniższych badań, wspierają prace prowadzące do zasadniczych osiągnięć, które zamieszczone są w jednotematycznym cyklu.

5.2.1. Badania termodynamiki procesów agregacji białek prostych pod wpływem różnego rodzaju elektrolitu.

Przeprowadzone przeze mnie termodynamiczne badania procesów wsalania i wysalania małych globularnych białek były pierwszymi badaniami przeprowadzonymi w tak szerokim zakresie. Prace doprowadziły do podania termodynamicznej charakterystyki procesu wsalania (salting-in) i wysalania (salting-out), przyjętych jako modelowe białek: lizozymu i owalbuminy przy użyciu jedno- i dwuwartościowych soli. Badania prowadzone były w ramach wysoko ocenionego projektu KBN pt „Kalorymetryczne badania oddziaływań białek z elektrolitami”, którego byłam wykonawcą. Badania prowadziłam głównie poprzez wyznaczenie entalpii oddziaływań białko-jon. Oprócz kalorymetrii do interpretacji wyników zostały wykorzystane także metoda dynamicznego rozpraszania światła (DLS), spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), densymetria i spektroskopia UV-Vis.

Daleko-zasięgowe oddziaływania elektrostatyczne są niezwykle istotnym czynnikiem dla specyficznego oddziaływania białko-białko w komórkach żywych. Mimo, że zagadnienie to wzbudzało ogromne zainteresowanie to jednak wciąż mało było danych literaturowych na ten temat. Modyfikacja tych oddziaływań poprzez zmianę rodzaju jonów czy ich stężenia pozwoliła na lepsze rozpoznawanie stopnia samoorganizacji

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

białek. Opublikowane dane wskazały, że kinetyka procesu krystalizacji jest silnie zależna od warunków początkowych takich jak pH, polidispersyjność, pochodzenie lizozymu, skład soli oraz stężenia zarówno soli jak i lizozymu. Dane dotyczące struktur krystalograficznych (jednoskośnych, trójskośnych, rombów i czworokątnych) wykazywały obecność maksymalnie ośmiu słabo związanych anionów chlorkowych w strukturze lizozymu. W nasyconym buforowym roztworze lizozymu zakładano wiązanie 21-23 jonów chlorkowych. Zatem w celu wzbogacenia wiedzy o procesie wysalania lizozymu zdecydowano się podjąć systematyczne badania termodynamicznych własności wiązania anionów chlorkowych do lizozymu w nienasyconych roztworach. Rezultaty badań pozwoliły stwierdzić, że oszacowana ilość miejsc wiązania zależy od stężenia lizozymu. Zastosowanie współczynników McMillan-Mayera zredukowanych do trzeciego rzędu pokazało, że oprócz dominującego wpływu interakcji białko-sól istotny jest również współczynnik opisujący agregację lizozymu w trakcie dodawania soli. Analiza współczynników wirialnych sugerowała, że proces krystalizacji rozpoczyna się już dla milimolowych stężeń białka. Do analizy wykorzystano również model Joba, który potwierdził, że liczba miejsc wiążących zależy od stężenia lizozymu. Określiłam maksymalne stężenie wysalania lizozymu dla 0.63 M chlorku sodu, w którym to stężeniu proces wysalania lizozymu jest spowodowany wiązaniem około 2-3 anionów chlorkowych. Wnioski opracowałam na podstawie analizy całkowitego efektu cieplnego serii miareczkowań kalorymetrycznych oraz analizie zależności stężeniowej liczby miejsc wiążących na powierzchni lizozymu. Obie analizy są zgodne z wynikami obserwowanymi w miareczkowaniu SPQ. Wartość 0.63 M NaCl jest w doskonałej zgodności z wynikami uzyskanymi metodą dynamicznego rozpraszania światła. Prezentowane wyniki udowodniły też, iż mikrokalorymetria może być niezależną metodą dla określenia optymalnego stężenia soli w procesach krystalizacji białek.

Zachęcające wyniki spowodowały chęć dalszego rozwijania badań nad procesem wsalania i wysalania. Badania zostały rozszerzone na inne roztwory elektrolitów: LiCl, KCl, K₂SO₄, Li₂SO₄ i (NH₄)₂SO₄ oraz inne białko - owalbuminę. Wyznaczyłam entalpie wsalania owalbuminy przy różnych stężeniach stosowanych soli i określiłam stałe równowagi. Określiłam także zależność liczby miejsc wiążących jony na powierzchni

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

badanego białka od stężenia soli, stężenie białek i różnych jonów (Na^+ , K^+ , Li^+ , NH_4^+ , Mg^{+2} , Cl^- , SO_4^{2-}) charakterystyczne dla rozpoczęcia procesu agregacji oraz podałam korelację tych danych z szeregiem Hofmeistera. Do analizy zastosowałam entalpowe współczynniki oddziaływań McMillana-Mayera charakterystyczne dla procesu wsalania jak i wysalania wskazując, że w pierwszym przypadku dominujące są oddziaływania lizozym-sól, w drugim lizozym-lizozym. W kinetycznych badaniach przy użyciu metody rozpraszania światła, NMR oraz densymetrycznej wskazano istnienie zależności procesu aglomeracji białek od czasu. Wyniki prac zostały opublikowane w formie artykułów naukowych^{46,47,48,49,50}.

5.2.2. Badania oddziaływań białek. Termodynamika reakcji kompleksowania albuminy surowicy krwi ludzkiej (HSA) z jonami metali.

Współpraca z Zakładem Biofizyki Instytutu Biofizyki i Biochemii, gdzie prowadzone są badania m.in. mechanizmów działania aktywnych biologicznie jonów metali, skierowała moje zainteresowania na tematykę wiązania jonów Co i Cu przez albuminę surowicy krwi ludzkiej. Mimo, że od wielu lat tematyka ta jest przedmiotem badań, to wiele problemów, dotyczących przede wszystkim mechanizmów wiązania jonów, jest niewyjaśnionych. Albumina surowicy krwi ludzkiej jest białkiem jednołańcuchowym zbudowanym z 585 aminokwasów, HSA zawiera w swej strukturze 35 reszt cysteiny (17 par w mostkach dwusiarczkowych oraz wolną cysteinę w pozycji 34) i jedną resztę tryptofanu w pozycji 214. Ze względu na liczne wnęki na powierzchni

⁴⁶ M. Wszelaka-Rylik, W. Zielenkiewicz, Thermodynamic investigation of salting effect of ovalbumin in various salts solutions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, **87** (2007) 85.

⁴⁷ M. Wszelaka-Rylik, W. Zielenkiewicz, Enthalpy changes of salting processes of hen-egg white lysozyme in various electrolyte solutions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, **83** (2006) 607.

⁴⁸ J. Poznański, M. Wszelaka-Rylik, W. Zielenkiewicz HEW lysozyme salting by high concentration NaCl solutions followed by titration calorimetry. **Biophysical Chemistry**, **113** (2005) 137.

⁴⁹ J. Poznański, M. Wszelaka-Rylik, W. Zielenkiewicz, Concentration dependencies of NaCl salting of lysozyme by calorimetric methods. **Thermochimica Acta**, **409** (2004) 25.

⁵⁰ M. Wszelaka-Rylik Determination of lysozyme enthalpic pairwise interaction parameters using a titration calorimeter at 288.15, 298.15, 308.15 K. **Bulletin of the Polish Academy of Sciences: Chemistry**, **51** (2) (2003) 135.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

jej cząsteczki albumina odgrywa ważną rolę w transporcie wielu endogennych i egzogennych substancji w tym jonów metali. Trwałość kompleksów albuminy z jonami metali zależy od ładunku i promienia jonu oraz od energii stabilizacji wynikającej z rozszczepienia orbitali w oddziaływaniu z ligandami, a określa ją stała trwałości. Szczególnie istotnym wydawała mi się, zatem identyfikacja miejsc wiążących na powierzchni albuminy i uzyskanie wiarygodnych danych termodynamicznych, które określają trwałość i energetykę tworzonych kompleksów albumina-jon poprzez wyznaczenie stałych kompleksowania, zmian entalpii, entropii i energii swobodnej spowodowanej kompleksowaniem. Pomimo ogromnej liczby prac dotyczących albuminy brak było prac związanych z bezpośrednim sposobem wyznaczania efektów cieplnych towarzyszących tym procesom. Nawet w przypadku wyznaczania metodami pośrednimi zmian energii swobodnej Gibbsa dla określenia podstawowych parametrów termodynamicznych brak jest możliwości wyznaczenia entalpii. Wiadomo przy tym, że w bardzo wielu przypadkach proces kompleksowania charakteryzuje się występowaniem zjawiska kompensacji entalpowo-entropowej. W tych przypadkach określenie wyłącznie zmian energii swobodnej Gibbsa nie może dać odpowiedzi, jaki jest charakter oddziaływań. Przy zastosowaniu różnych metod eksperymentalnych możliwe było stwierdzenie ilości miejsc wiążących i ich charakterystyka w warunkach fizjologicznych. Dlatego istotnym wydawało się określenie parametrów termodynamicznych a w tym zmian energii swobodnej Gibbsa, entropii i entalpii w oparciu o eksperymentalnie wyznaczone dane kalorymetryczne kompleksowania albuminy surowicy krwi ludzkiej (HSA) z kobaltem (II) i miedzią (II). Te dwa jony albumina wiąże w warunkach fizjologicznych na końcu N. Na tej podstawie został opracowany i opisany w literaturze test wiązania jonów Co(II) do albuminy w osoczu – (ang. ACB-Albumin Cobalt Binding Assay), który jest wykorzystywany pomocniczo w medycynie do wykrywania różnych schorzeń wywołanych niedotlenieniem takich jak: dławica piersiowa czy ostry zawał mięśnia sercowego. Prowadzone przez nas badania oceny trwałości powstających kompleksów wniosły znaczący wkład w badania wpływu jonów metali na funkcje albuminy w organizmie człowieka. Jednym z najważniejszych sukcesów w tym obszarze moich badań

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

było określenie i termodynamiczne scharakteryzowanie miejsc wiążących te metale w albuminie surowicy krwi ludzkiej HSA⁵¹.

W ramach porozumienia o współpracy naukowej pomiędzy Polską Akademią Nauk a Rosyjską Akademią Nauk realizowałam kilka projektów badawczych. W ramach jednego z nich przeprowadziłam badania stabilności cieplnej albuminy surowicy bydlęcej (BSA) pod wpływem czynnika kompleksującego. Badania zostały przeprowadzone za pomocą spektroskopii absorpcyjnej w podczerwieni, spektroskopii elektronowej, spektroskopii fluorescencyjnej i różnicowej kalorymetrii skaningowej⁵².

5.2.3. Termodynamika specyficznych oddziaływań międzycząsteczkowych analogów końców 5' mRNA (kap) oraz specyficznych nukleotydów.

Prace badawcze prowadzone w tym obszarze mojej aktywności rozpoczęłam w roku 2001 w ramach współpracy z Zakładem Biofizyki Instytutu Fizyki Doświadczalnej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Badania tej grupy skoncentrowane były na stworzeniu modelu oddziaływań analogów końców 5' mRNA (kap) z jądrowym kompleksem białkowym CBC, które odgrywa znaczącą rolę w procesach związanych z ekspresją genu. W badaniach są wykorzystywane syntetyczne, chemicznie modyfikowane analogi 5' mRNA kapu i rekombinowane czynniki białkowe. Wyniki wspólnych badań w tym zakresie tematycznym zostały przedstawione w publikacji⁵³.

W roku 2005 w trakcie stażu podoktorskiego w Instytucie Biofizyki i Biochemii Polskiej Akademii Nauk w Zakładzie Biofizyki kierowanym przez prof. dr hab. Wojciecha Bala prowadziłam badania nietypowego nukleotydu Ap4A (diadenozyno 5',5''-P1,P4-

⁵¹ M. Sokołowska, M. **Wszelaka-Rylik**, J. Poznański, W. Bal Spectroscopic and thermodynamic determination of three distinct binding sites for Co(II) ions in Human Serum Albumin. **Journal of Inorganic Biochemistry**, **103** (2009) 1005.

⁵² I.N. Mezhevoi, W. Zielenkiewicz, **M. Wszelaka-Rylik**, E. V. Parfenyuk, and V.G. Badelin Heats of interactions of D-Maltose and Sacharose with Di- and Tripeptides in Aqueous Solutions. **Russian Journal of Physical Chemistry**, **78** (2004) 980.

⁵³ K. Kiraga-Motoszko, J. Stepinski, A. Niedzwiecka, J. Jemielity, **M. Wszelaka-Rylik**, R. Stolarski, W. Zielenkiewicz, E. Darzynkiewicz Interaction between yeast eukaryotic initiation factor eIF4E and analogues of mRNA 5' -cap differs from that for murine eIF4E. **Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids**, **22** (2003) 1711-1714.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

tetrafosforan), który jest jednym z regulatorów cyklu komórkowego. Pytanie, jakie postawiono przed rozpoczęciem badań dotyczyło roli Zn(II) w stabilizacji aktywnej formy dinukleotydu. Nasze badania zmierzały do określenia podstaw chemicznych stabilności kompleksu tego nukleotydu z cynkiem. Do tego celu zastosowane zostały trzy metody badawcze: spektroskopia NMR, potencjometria i izotermiczna kalorymetria miareczkująca. Badania wykazały, że Ap₄A słabo wiąże cynk, tak, że mało prawdopodobna jest bezpośrednie oddziaływanie z jonami cynku w procesach komórkowych⁵⁴. Ponadto oznaczałam stałe wiązania jonów Mn²⁺ i Mg²⁺ do Ap₄A⁵⁵.

Prace badawcze z zakresu tematyki związanej z nukleotydami, oligomerami prowadzone od roku 2013 we współpracy z zespołem prof. dr. hab. Włodzimierza Kutnera z Instytutu Chemii Fizycznej PAN zaowocowały zgłoszeniem patentowym⁵⁶. Przedmiotem opisanego wynalazku jest sztuczny oligomer o sekwencji zasad nukleinowych ATATTT (A–adenina, T–tymina) komplementarny do promotorowej sekwencji TATAAA oraz sztuczna nić promotorowa DNA, zawierająca ten oligomer, w warstwie oligomeru ATATTT shybrydyzowanego za pomocą oligonukleotydu TATAAA. Ponadto został opisany sposób wytwarzania warstwy shybrydyzowanego oligomeru ATATTT jako sztucznej nici DNA oraz zastosowanie sztucznej nici promotora DNA do wykrywania i selektywnego oznaczania oligonukleotydu TATAAA.

⁵⁴M. **Wszelaka-Rylik**, A. Witkiewicz-Kucharczyk, W. Bal., Ap₄A is not efficient Zn (II) binding agents. A concerted potentiometric, calorimetric and NMR study. **Journal of Inorganic Biochemistry**, **101** (2007) **758**.

⁵⁵B. Szurmak, A. Wyslouch-Cieszynska, **M. Wszelaka-Rylik**, W. Bal, M. Dobrzanska, A diadenosine 5',5''-P₁P₄ tetraphosphate (AP₄A) hydrolase from Arabidopsis thaliana that is activated preferentially by Mn²⁺ ions. **Acta Biochimica Polonica** **55** (1) (2008) **151**.

⁵⁶A. Pietrzyk-Le, K. Bartoń, K. Noworyta, W. Lisowski, M. Pietrzak, **M. Wszelaka-Rylik**, W. Kutner, F. D'Souza, E. Licandro F. Sannicolò, P. R. Mussini, Nowy sztuczny oligomer o sekwencji zasad nukleinowych ATATTT komplementarny do promotorowej sekwencji TATAAA, sztuczna nić promotora DNA zawierająca ten oligomer i jej zastosowanie do selektywnego wykrywania i oznaczania oligonukleotydu TATAAA.

5.2.4. Termodynamika procesów kompleksowania związków makrocyklicznych z substratami o znaczeniu biologicznym.

Badaniem procesów kompleksowania związków makrocyklicznych zajęłam się już w roku 1996 podczas stażu we Francji. Prowadziłam wtedy badania dotyczące sposobu oddziaływań dwupeptydów (alanylo-alanina, alanylo-kwas glutaminowy, alanylo-seryna czy L-serylo-L-leucyna) ze związkami makrocyklicznymi: eterem koronowym i kaliksarenem. Na podstawie doświadczalnie wyznaczonych gęstości i pojemności cieplnych wodnych roztworów dwupeptydów i związków makrocyklicznych (przy zastosowaniu densymetrii przepływowej i kalorymetru przepływowego) wyznaczyłam cząstkowe molowe objętości i pojemności cieplne przejścia związku makrocyklicznego z wody do roztworów dwupeptydów. Zaobserwowałam dodatnie wartości funkcji przejścia. Stwierdziłam tworzenie kompleksu o stechiometrii 1: 1 tylko w przypadku eteru koronowego i peptydu składającego się z reszt aminokwasowych alaniny i kwasu glutaminowego. Tworzenie tych kompleksów wynika ze specyficznego oddziaływania bocznego łańcucha grupy funkcyjnej peptydu z eterem koronowym. Cząstkowe molowe wielkości przejścia zmniejszają się wraz ze zwiększaniem hydrofobowego charakteru peptydu. Cząstkowe molowe wielkości przejścia dla kaliksarenu są mniejsze niż dla eteru koronowego. Stwierdziłam tworzenie kompleksów o stechiometrii [kaliksaren/dwupeptyd] od 2:1 do 1:4 w zależności od rodzaju i stężenia dwupeptydu⁵⁷.

W ramach polsko-rosyjskiej współpracy prowadziłam badania oddziaływań cukrów (D-maltozy i sacharozy) z roztworami dwu- i trójpeptydów⁵⁸.

W ramach projektu kierowanego przez prof. dr hab. Kingę Suwińską KBN 4 T09A 068 25 pt. „Inżynieria kompleksów supramolekularnych tworzonych przez

⁵⁷ W. Zielenkiewicz, O. Pietraszkiewicz, **M. Wszelaka-Rylik**, M. Pietraszkiewicz, G. Roux-Desgranges, A.H. Roux, and J-P. E. Grolier Molecular Interactions of Macrocycles with Dipeptides in Aqueous Solutions. Partial Molar Volumes and Heat Capacities of Transfer of a Chiral 18-Crown-6 and of a Calix[4]resorcinarene Derivative from Water to Aqueous Dipeptide Solutions at 25°C. **Journal of Solution Chemistry** **27(1998)** **121**.

⁵⁸ I.N. Mezhevoi, W. Zielenkiewicz, **M. Wszelaka-Rylik**, E. V. Parfenyuk, and V.G. Badelin Heats of interactions of D-Maltose and Sacharose with Di- and Tripeptides in Aqueous Solutions. **Russian Journal of Physical Chemistry**, **78 (2004)** **980**.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

makrocycliczne receptory z substratami o znaczeniu biologicznym”, którego byłam wykonawcą, prowadziłam badania dotyczące kompleksowania kaliksarenów (C₄S, C₆S, C₈S) następującymi związkami: siarczanem streptomycyny, l-efedryną i kreatyniną. Dla wszystkich badanych kompleksów wyznaczyłam stechiometrię, parametry termodynamiczne i stałe trwałości. Praca prezentowana była na międzynarodowych konferencjach. Część rezultatów badań prowadzonych w ramach współpracy z grupą prof. K. Suwińskiej z Instytutu Chemii Fizycznej PAN oraz grupą prof. A. W. Colemana z Instytutu Biologii i Chemii Białek Uniwersytetu w Lyonie, dotyczących struktury kaliksarenów, została przedstawiona w publikacji⁵⁹.

5.2.5. Pozostałe zainteresowania naukowe.

Moje zainteresowania naukowe związane są również z zagadnieniami dotyczącymi zarządzaniem środowiskiem. Wiedzę w tym zakresie zdobyłam na studiach podyplomowych w Szkole Głównej Handlowej. Zdałam egzamin i uzyskałam certyfikat audytora wewnętrznego zintegrowanego systemu zarządzania jakością, bhp i środowiskiem: ISO 9001:2008, ISO14001:2004, PN-N-18001:2004. Prowadzę również prace inżynierskie ze studentami kierunku inżynieria środowiska związane z tematyką racjonalnego korzystania ze środowiska związane m. in z wykorzystaniem paliw alternatywnych w procesach technologicznych czy z problemami związanymi z usuwaniem farmaceutyków z wód i osadów ściekowych. W poszukiwaniu metod rozwiązania problemu leków w osadach ściekowych wykorzystuję tematykę, która stanowi główne moje osiągnięcie, czyli kompleksowanie leków cyklodekstrynami oraz badanie możliwości wykorzystania nanometrycznego węgla wapnia jako adsorbentu farmaceutyków.

⁵⁹K. Suwińska, B. Leśniewska, M. **Wszelaka-Rylik**, L. Straver, S. Jebors, A. W. Coleman A dodecameric self-assembled calix[4]arene aggregate with two types of cavities. **Chemical Communications**, 47 (2011) 8766.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK

Wiedzę w zakresie racjonalnego korzystania ze środowiska wykorzystałam przygotowując, we współpracy z grupą prof. dr hab. Pawła Gierycza z Politechniki Warszawskiej, publikację dotyczącą termodynamicznego modelu propagacji zanieczyszczeń. Model ten został zastosowany do obliczenia dystrybucji wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA) w Zalewie Domaniów. Problem związany jest z produkcją elektryczności w Polsce, głównie w elektrowniach węglowych znajdujących się w zachodniej części kraju. Ze względu na dominujące wiatry zachodnie, powoduje to obecność substancji kancerogennych, jakimi są WWA w powietrzu oraz wodzie, gruncie i osadach sedymentacyjnych w centralnej i wschodniej Polsce. Dlatego też, niniejsza praca dotyczy analizy akumulacji WWA w wodzie, powietrzu, gruncie i osadach sedymentacyjnych w centralnej Polsce. Jako reprezentatywny dla tego regionu obszar wybrano zbiornik „Domaniów” – drugi, co do wielkości zbiornik wodny na Mazowszu. Do analizy zastosowano termodynamiczny model propagacji zanieczyszczeń oparty na koncepcji fugatywności i współczynników podziału. Wyniki obliczeń zostały porównane z danymi eksperymentalnymi dotyczącymi stężeń WWA w zbiorniku Domaniów, w wodnych strumieniach zasilających i wpływających ze zbiornika oraz w zanieczyszczeniach powietrza zebranych z nad badanego zbiornika. Otrzymano bardzo dobrą zgodność wyników modelowych i danych doświadczalnych. Dodatkowo określono również różę wiatrów dla Mazowsza. Wyniki zostały przedstawione w artykule naukowym⁶⁰.



⁶⁰ P. Gierycz, S.K. Malanowski, **M. Wszelaka-Rylik**, W.T. Kacperski, D. Kowalczyk, R. Świetlik, Wind rose and modeling of the fate of polynuclear aromatic hydrocarbons (PAHs) in the central Poland. **Environment Protection Engineering**, 4 (2016) 1.

DO WNIOSKU O PRZEPROWADZENIE POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO
M. WSZELAKA-RYLIK
