

Zofia MODRZEJEWSKA¹, Roman ZARZYCKI¹

NOWE ASPEKTY WYTWARZANIA I ZASTOSOWANIA MEMBRAN CHITOZANOWYCH

Streszczenie. W pracy przedstawiono możliwości wykorzystania membran chitozanowych w podstawowych procesach membranowych oraz aktualne trendy dotyczące ich modyfikacji i zastosowania w inżynierii biomedycznej.

NEW ASPECTS OF PRODUCTION AND APPLICATION OF CHITOSAN MEMBRANES

Summary. Applicability of chitosan membranes in basic membrane processes and recent trends in their modification and application in biomedical engineering are presented in the paper.

1. Wstęp

Zastosowanie membran w danym procesie uwarunkowane jest przede wszystkim dobrem membrany. Chitozan jako polimer pochodzenia naturalnego o unikalnych właściwościach może być wykorzystywany do wytwarzania membran do specjalnych zastosowań - głównie w ochronie środowiska i inżynierii biomedycznej [1, 2, 3].

W pracy przedstawiono możliwości zastosowania membran chitozanowych w podstawowych procesach membranowych oraz aktualne kierunki badań. W zależności od sposobu wykonania, membrany chitozanowe można wykorzystać w ultra- [3, 11] i nanofiltracji [14, 15], odwróconej osmozie [2, 16], dializie [17-18] i perwaporacji [19-22]. Obecnie badania prowadzone są w kierunku chemicznej modyfikacji polimeru i sieciowania membran [23-25] oraz wprowadzania do struktury membran środków porotwórczych [26]. Jonowymienne właściwości membran wykorzystuje się do separacji białek [26-27].

¹ Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska Politechniki Łódzkiej

Nowe możliwości zastosowań dotyczą jednak głównie inżynierii biomedycznej, np. kontrolowanego uwalniania leków [27-29], bioreaktorów z membranami enzymatycznymi [30-31] i biohybrydowych sztucznych narządów [32].

2. Membrany chitozanowe w podstawowych procesach membranowych

2.1. Membrany chitozanowe w procesie ultrafiltracji

Ultrafiltracyjne membrany z chitozanu zostały wytworzone i zbadane po raz pierwszy przez Miya [6]. Sporządzone były klasyczną metodą polegającą na wylaniu roztworów chitozanu, odparowaniu rozpuszczalnika i neutralizacji zasadą.

Wpływ na strukturę i własności separacyjne membran ma przede wszystkim rodzaj polimeru. Kompleksowe badania dotyczące wpływu masy cząsteczkowej, stopnia deacetylacji i pH roztworu na charakterystykę strukturalną i transportową membran przeprowadzili Chen i Hwa [8, 11, 12]. Określili oni entalpię krystalizacji, maksimum punktu topnienia, wytrzymałość, strumień permeatu i charakterystykę separacyjną. Wyniki przedstawiono w tablicach 1 i 2.

Tablica 1

Wpływ stopnia deacetylacji na stopień krystaliczności membran [12]

Stopień deacetylacji	pH 2.0		pH 3.0		pH 4.5	
	Entalpia [J/g]	MMPT [°C]	Entalpia [J/g]	MMPT [°C]	Entalpia [J/g]	MMPT [°C]
60	106.9	137.1	106.9	125.2	107.3	130.9
78	114.0	132.8	110.2	132.8	114.4	136.6
87	151.7	125.5	148.3	113.5	133.2	118.6
90	154.2	130.5	165.1	127.3	137.4	120.0

Tablica 2

Wpływ stopnia deacetylacji na własności wytrzymałościowe i transportowe membran [12]

Stopień deacetylacji	Wytrzymałość [kg/cm ²]			Strumień permeatu [dm ³ /m ² h] (pH 4.5)
	pH 2.0	pH 3.0	pH 4.5	
60	188	187	171	120
78	211	220	206	102
87	243	228	223	48
90	247	239	234	60

Badania dotyczące wpływu masy cząsteczkowej, która - jak wiadomo - decyduje o własnościach strukturalnych, a tym samym ma wpływ na własności separacyjne membran są sprzeczne. Blair [9] wskazuje, że wytrzymałość i wydłużenie rośnie proporcjonalnie do masy cząsteczkowej chitozanu, natomiast Ogawa [10] otrzymał wyniki przeciwne - stopień krystaliczności i związana z nim wytrzymałość membran maleje ze wzrostem masy cząsteczkowej. Rozbieżność ta spowodowana mogła być różnymi stopniami deacetylacji, stąd Chen [11] przeprowadził badania wpływu masy cząsteczkowej na wytrzymałość membran przy stałym stopniu deacetylacji. Zmianę masy cząsteczkowej w zakresie od $M_v = 410$ kD do $M_v = 240$ kD uzyskiwano metodą ultradźwiękową. Najwyższą entalpię (165.1 J/g) oraz wytrzymałość (247 kg/cm^2) otrzymano dla membran z chitozanu o najwyższej średniej masie cząsteczkowej. Współczynnik retencji dekstranu o masie cząsteczkowej 4 kD zmienia się w czasie, na początku procesu wyraźnie zależy od masy cząsteczkowej chitozanu - im wyższa masa cząsteczkowa, tym wyższy współczynnik retencji, jednak po 30 min stabilizuje się on (prawdopodobnie na skutek kompresji porów) na poziomie 85-90%. Zjawisko to obserwowano również w ramach prac własnych, dopiero sieciowanie membran chitozanowych, np. aldehydem glutarowym czy jonami Cu (II) zdecydowanie ograniczało bądź eliminowało ten problem.

Własności membran ultrafiltracyjnych wykazują również membrany chitozanowe formowane metodą inwersji faz bez odparowywania rozpuszczalnika [3]. Charakterystyka separacyjna zależy od rodzaju wyjściowej soli, z której sporządzany jest roztwór membranotwórczy. Najwyższy współczynnik retencji dekstranu o masie cząsteczkowej 200 kD i białka 67 kD (powyżej 95%) otrzymano dla membran z octanu i mrówczanu chitozanu graniczna liczba odcięcia - cut-off wynosi $10 \div 30$ kD.

2.2. Membrany w procesie odwróconej osmozy

Membrany stosowane w uzdatnianiu wody metodą odwróconej osmozy są wytwarzane przede wszystkim z pochodnych celulozy. Membrany chitozanowe są w tym przypadku interesujące z uwagi na możliwość pracy w środowiskach o wysokim pH, na co tradycyjne membrany nie są odporne.

Typowe membrany do odwróconej osmozy zostały wytworzone i zbadane po raz pierwszy przez Yaku i Yamashita [2]. Wytwarzano je z soli chitozanowych, z których odparowywano rozpuszczalnik oraz poddawano procesowi acetylacji. Membrany testowano używając 0,2% chlorku sodu pod ciśnieniem 4 MPa. Dla porównania przedstawiono badania własne dotyczące membran chelatowych - sieciowanych jonami Cu (II). Wyniki umieszczono w tabelicy 3. Z przeprowadzonych badań wynika, że membrany acetylowane i sieciowane jonami Cu (II) posiadają najwyższy współczynnik retencji. W najnowszych badaniach uży-

skuje się współczynniki retencji chlorku sodu powyżej 95% przy wykorzystaniu membran kompozytowych (chitozan i poliakrylonitryl oraz chitozan i alginian sodu) [21, 23].

Tablica 3

Retencja chlorku sodu

Rodzaj membrany	Strumień permeatu [kg/m ² h]	Współczynnik retencji [%]
Membrana z octanu chitozanu i rozpuszczalnika organicznego (2% kwas:rozpuszczalnik - 6:4) formowana po odparowaniu rozpuszczalnika	23	72
Membrana acetylowana do 72%	14	93
Membrana formowana metodą inwersji faz bez odparowywania rozpuszczalnika	39	17
Membrana z octanu chitozanu formowana po odparowaniu rozpuszczalnika	19	61
Membrany z octanu chitozanu formowane po odparowaniu rozpuszczalnika i siec. CuSO ₄	12	82

2.3. Dializa

Membrany chitozanowe i N - acylochitozanowe roszą duże nadzieje jako membrany dializacyjne w sztucznych nerkach z uwagi na ich specyficzną przepuszczalność i zdolność wiązania jonów metali. Szczególnie przydatne w procesie dializy są membrany kapilarne. Dializacyjne membrany chitozanowe w tej formie zostały wytworzone i opisane przez Pittalisa i Bartoliego [17, 18]. Ich własności przedstawiono w tablicach 4 i 5. Współczynniki dyfuzji toksycznych składników krwi (mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego) są na tym samym poziomie co obecnie stosowanych membran kuprofanowych, natomiast - co jest korzystne - wyższy jest strumień permeatu dla wody.

Tablica 4

Współczynniki dyfuzji różnych membran dializacyjnych [17]

	Eni Chimica (chitozan)	Kurifix (chitozan)	Kuprofan
NaCl	2.2×10^{-6}	2.5×10^{-6}	2.7×10^{-6}
Mocznik	2.1×10^{-6}	2.4×10^{-6}	2.7×10^{-6}
Kwas moczowy	7.0×10^{-7}	6.5×10^{-7}	5.9×10^{-7}
Kreatynina	3.1×10^{-6}	3.2×10^{-6}	3.1×10^{-6}
Witamina B ₁₂	2.8×10^{-7}	2.9×10^{-7}	1.8×10^{-7}

Tablica 5

Strumień permeatu membran dializacyjnych [17]

Membrana	$\Delta P=100$ mmHg [dm ³ /m ² h]	$\Delta P=200$ mmHg [dm ³ /m ² h]	$\Delta P=300$ mmHg [dm ³ /m ² h]
Eni Chimica (chitozan)	2.0	4.2	6.2
Kurifix (chitozan)	2.0	4.1	6.0
Kuprofan	0.5	1.1	2.2

2.4. Perwaporacja

Prace prowadzone nad metodą perwaporacji i permeacji par wykazały, że membrany chitozanowe szczególnie korzystnie rozdzielają mieszaniny woda-alkohol. W badaniach prowadzonych przez Uragami [19] wykorzystano membrany chitozanowe formowane z octanu chitozanu przez odparowanie rozpuszczalnika (CAS), następnie regenerowane w NaOH (CH) oraz sieciowane aldehydem glutarowym (GAS). Wyniki przedstawiono w tablicy 6. Współczynnik selektywności dla tych procesów zdefiniowany jest jako:

$$\alpha_{\text{EtOH}}^{\text{H}_2\text{O}} = (Y_{\text{H}_2\text{O}}/Y_{\text{EtOH}}) / (X_{\text{H}_2\text{O}}/X_{\text{EtOH}}) \quad \text{dla perwaporacji}$$

gdzie: Y i X z odpowiednimi indeksami są to części wagowe wody i etanolu w nadawie (Y) i permeacie (X),

$$\alpha_{\text{EtOH}}^{\text{H}_2\text{O}} = (Y_{\text{H}_2\text{O}}/Y_{\text{EtOH}}) / (V_{\text{H}_2\text{O}}/V_{\text{EtOH}}) \quad \text{dla permeacji par}$$

gdzie: $V_{\text{H}_2\text{O}}$ i V_{EtOH} są to części wagowe wody i etanolu odparowane z nadawy $Y_{\text{H}_2\text{O}}$ i Y_{EtOH} są to części wagowe wody i etanolu w permeacie.

Tablica 6

Separacja etanolu w procesie perwaporacji i permeacji par [19]

Membrana	Stężenie etanolu [%]	Strumień permeatu perwaporacja [kg/m ² h]	Strumień permeatu permeacja par [kg/m ² h]	Współczynnik selektywności perwaporacja	Współczynnik selektywności permeacja par
CH	70	0.012	0.039	31	37
	95.6	0.0065	0.007	17	202
CAS	70	0.272	0.116	4	5
	95.6	0.074	0.002	20	2556
GAS	70	0.043	0.055	182	-
	95.5	0.033	0.004	390	2208

Prowadzono również próby modyfikacji membran [20] polegające na wprowadzeniu grup fosforowych do cząsteczki glukozaminy w pozycji C-6. Otrzymane membrany wykazywały

wzrost strumienia permeatu. Najkorzystniejsze parametry procesu otrzymano dla membran zawierających na powierzchni 56 mg fosforu/m² membrany. Strumień permeatu wzrósł do 0.2 kg/m²h, a współczynnik selektywności osiągnął wartość 600 (proces prowadzono w 70°C, przy 90% stężeniu etanolu w nadawie).

Badania ostatnich lat prowadzone są w kierunku wykorzystania membran kompozytowych w procesie perwaporacji [21, 22]. Podwyższenie własności separacyjnych uzyskano w przypadku odwadniania izopropanolu i etanolu na membranach kompozytowych otrzymywanych z alginianu sodu i chitozanu, które sieciowano formaldehydem [21]. Dla 95% roztworu etanolu strumień permeatu wynosił 0.070 kg/m²h, współczynnik separacji 1110, natomiast dla 90% roztworu izopropanolu odpowiednio: strumień 0.554 kg/m², a współczynnik separacji 2010. Wysokie parametry procesu otrzymano również dla membran kompozytowych poliakrylonitryl-chitozan [22]. Dla 90% roztworu etanolu w 70°C strumień permeatu wynosił 0.33 kg/m²h, współczynnik separacji 1410, natomiast dla analogicznego roztworu izopropanolu strumień wzrósł do 0.43 kg/m²h, a współczynnik do separacji 5000.

Badania własne [3] prowadzone w tym zakresie dotyczyły możliwości wykorzystania w procesie perwaporacji membran acetylowanych. W procesie odwadniania 80% alkoholu w 20°C uzyskiwano strumień permeatu 0.6 kg/m²h zawierający 96.5% wody.

3. Nowe kierunki badań

3.1. Modyfikacja chemiczna

Membrany wytworzone z czystego chitozanu rozpuszczają się w środowisku kwaśnym, co znacznie ogranicza zakres ich stosowania. Z uwagi na obecność grup aminowych i hydroksylowych w cząsteczce chitozanu własności wytworzonych na bazie tego polimeru membran można modyfikować w celu nadania im określonych własności. Nierozpuszczalność membran uzyskuje się poprzez ich chemiczną modyfikację. Dotychczas najczęściej stosowanym środkiem sieciującymi były aldehyd glutarowy i epichlorohydryna.

Prezentowane obecnie w literaturze modyfikacje [23, 24] dotyczą innych środków sieciujących powodujących jednocześnie zmianę własności membran. Badano wpływ modyfikacji membran chitozanowych za pomocą kwasu 3, 3'-ditiopropionowego (DTPA), którego grupy funkcyjne umożliwiają wymianę tioalkoholu w dwusiarczek w wyniku reakcji redox. Proces redukcji prowadzono za pomocą tri-n-butylofosfiny, a utlenianie jodyną. Przemiana tioalkoholu w dwusiarczek powoduje zmianę własności separacyjnych. Przepuszczalność chloru potasu i glukozy przez membrany utleniane jest dwukrotnie niższa niż przez membrany poddane procesowi redukcji, natomiast przepuszczalność mocznika zarówno dla membran poddanych redukcji, jak i utlenianiu jest jednakowa i zdecydowanie wyższa niż przepusz-

czalność glukozy czy chlorku potasu. Membrany te mogą zatem znaleźć zastosowanie w procesie dializy.

Poprawę chemicznej stabilności uzyskuje się również poprzez sieciowanie jonami metali, w procesie wytwarzania membran chelatowych. Metodą tą otrzymywano membrany chityna-CaCO₃, chitozan-CaCl₂, chitozan-CuCl₂ [25]. Niekiedy membrany chitozanowe sieciowano siarczanami manganu, żelaza, kobaltu niklu, miedzi i cynku [26]. Membrany chelatowe chitozan - MnSO₄, FeSO₄ i CoSO₄ charakteryzują się wyższą przepuszczalnością chlorku potasu niż chelatowe membrany utworzone przez reakcję z NiSO₄, CuSO₄ i ZnSO₄. Przeprowadzone badania własne nad wytwarzaniem membran chitozanowych sieciowanych jonami Cu(II) wykazały zmianę selektywności membran w stosunku do jonów Cr(VI) [3].

3.2. Środki porotwórcze

Najczęściej stosowanymi środkami porotwórczymi są poli(glikole etylenowe). Membrany wykonane przy ich użyciu wykazują własności membran ultrafiltracyjnych. Najlepszy z nich okazał się PEG o masie cząsteczkowej od 1 do 2 kD dodawany w ilości 75/100 cz. chitozanu. Wytrzymałość tych membran jest prawie 2-krotnie wyższa niż membran celulozowych. Strumień permeatu wzrasta ze wzrostem masy cząsteczkowej PEG. Dla wody osiąga wartość nawet 10-krotnie wyższą niż dla membran celulozowych [3, 5].

Ciekawe własności membran uzyskuje się po dodaniu poliwinylpiperolidonu, który tworzy z chitozaniem wiązania wodorowe, przez co wytworzone membrany charakteryzują się niższą krystalicznością i zwiększoną hydrofilowością. Strumień permeatu jest przy tym niski i stały przy zmianie ciśnienia transmembranowego (8÷10 dm³/m² h). Membrany te wykazują cechy membran dializacyjnych [27, 3].

Nową metodą wytwarzania membran chitozanowych jest wykorzystanie silikazeli jako środków porotwórczych [28]. W przeciwieństwie do chitozanu żel krzemionkowy jest nierozpuszczalny w kwaśnym środowisku, lecz alkalicznym. W procesie formowania ulega on ekstrakcji tworząc porowatą strukturę. W ten sposób utworzono membrany o grubości 119 μm, porowatości 75.2% i średnim promieniu porów 19.8 μm. Prowadząc proces acetylacji tych membran chitozanowych (bezwodnikiem octowym w metanolu) można otrzymać wysoko porowate (62.2%) membrany chitynowe.

3.3. Aktywny transport przez membrany chitozanowe

Obecność grup aminowych w chitozanie powoduje, że membrany wykazują własności anionowymienne. Membrany chitozanowe modyfikowane poli(alkoholem winylowym) po usieciowaniu aldehydem glutarowym są nierozpuszczalne zarówno w środowisku kwaśnym, jak i zasadowym. Badano aktywny transport jonów chloru Cl⁻, bromu Br⁻ i jodu I⁻ [29]. Jo-

nowymienne własności wzrastają wraz ze wzrostem zawartości chitozanu w membranie, co jest najprawdopodobniej związane ze wzrostem stężenia grup aminowych. Transport ww. jonów w badanym systemie, gdzie z jednej strony mamy do czynienia ze środowiskiem kwaśnym (0.1 M HBr), a z drugiej zasadowym (0.1 M NaBr w 0.1 M NaOH), jest w istocie wywoływany różnicą pH panującą między tymi środowiskami oraz dyfuzją kationów Na^+ . W membranie o niższej zawartości chitozanu transport jonów Cl^- jest mniejszy niż Br^- i I^- ; różnica maleje, gdy zawartość chitozanu w membranie rośnie. Zjawisko to tłumaczone jest różnicą wymiarów hydratów poszczególnych jonów. Jony Br^- i I^- , które mają mniejszy promień hydratacyjny, mogą być preferencyjnie transportowane, ponieważ silniej oddziałują z aminowymi grupami niż jony Cl^- posiadające większy promień hydratacyjny. Z kolei w membranie zawierającej więcej grup aminowych wpływ wielkości hydratu jest już pomijalny i transport wszystkich jonów jest podobny.

Własności jonoselektywne membran wykorzystywane były również do separacji białek [30]. Przy pH 7 usieciowane membrany mają ładunek dodatni (pK_b , wynosi $6.5 \div 7$, gdzie $\text{K}_b = \frac{[\text{NH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{NH}_2]}$) i mogą adsorbować ujemnie naładowane proteiny, których $\text{pI} < 6$. Stąd istnieje możliwość separacji roztworów dwuskładnikowych, z których jeden jest adsorbowany w (na) membranie. Badano mieszaniny ovalbuminy-lizozymu, albuminy-cytochromu C, soybeanu (inhibitora trypsyny)-cytochromu C. W każdym przypadku uzyskiwano ponad 90% adsorpcję białek w membranie, dzięki której otrzymywano czysty lizozym lub cytochrom.

3.4. Kontrolowane uwalnianie

Obecnie prowadzi się intensywne badania nad procesem kontrolowanego uwalniania (proces CRS z ang. controlled-release system) biologicznie aktywnych środków za pomocą membran. Proces ten ma fundamentalne znaczenie w farmacji (spowolnione uwalnianie leków) i rolnictwie (kontrolowane dozowanie nawozów czy środków ochrony roślin). Szczególnie ważne jest wykorzystanie procesu CRS w kontrolowanym uwalnianiu środków służących w terapii antynowotworowej. Membrany chitozanowe i amfifilowo-chitozanowe membrany hybrydowe o termicznej czułości wykorzystane były do kontrolowanego uwalniania jednego z podstawowych antynowotworowych środków, tj. dwóch analogów cisplatyny (*cis*-diamino dichloroplatyny(II) CDDP i *cis*-diaminotetrachloroplatyny(IV) CDTP) [31]. Wprowadzenie środków amfifilowych (dwolecinianu kwasu sulfobursztynowego-DOLSA) zawierających grupy hydrofilowe i dwa lipofilowe długie łańcuchy alkilowe może służyć do orientowania struktury w określonej temperaturze. Membrany chitozanowe mają całkowicie nieuporządkowaną strukturę, natomiast hybrydowe posiadają strukturę włóknistą i pofalowaną na powierzchni. Membrany chitozanowe łatwo ulegają spęcznieniu w soli fizjologicznej

zwiększając swoją grubość. Przepuszczalność *cisplatyny* przez membrany chitozanowe zmienia się liniowo z temperaturą. Natomiast w przypadku membran hybrydowych współczynnik wnikania masy określony w równaniu Arrheniusa ($\ln k$ w funkcji T^{-1}) nie zmienia się w sposób liniowy otrzymujemy przepuszczanie związku tylko w określonym zakresie temperatur. Temperatura, przy której następuje transport masy, zależy od stężenia kwasu w roztworze membranotwórczym (rośnie wraz ze wzrostem stężenia).

Nowe trendy dotyczą również wytwarzania membran kompozytowych, których struktura i własności separacyjne są uwarunkowane wartością pH badanego środowiska. Formowane są one metodą sol-żel. Jako materiał nieorganiczny stosowano tetraetyloortosilikon (TEOS), natomiast komponentem organicznym zmieniającym własności separacyjne w zależności od pH był chitozan [32]. Badano transport substancji modelowych kationowych - lidokaina, anionowych - salicylan sodu i niejonowych - 4-acetamidofenol, dla których poprzez zmianę pH można regulować przepuszczanie danego środka (spadek pH powoduje niższy strumień permeatu). Membrany o takich własnościach znajdują szczególne zastosowanie w systemie kontrolowanego uwalniania leków i w procesie separacji białek.

3.5. Membrany enzymatyczne

Chitozan jako nośnik w procesie immobilizacji enzymów opisany jest w literaturze szeroko, natomiast niewiele jest doniesień na temat membran chitozanowych z immobilizowanymi biokatalizatorami. Publikowane prace dotyczyły immobilizacji ureazy, którą wiązano kowalencyjnie z membraną (za pomocą aldehydu glutarowego). Ureaza unieruchomiona wykazuje wyższą odporność zarówno na pH, jak i podwyższoną temperaturę. Z uwagi na to, że ureaza katalizuje hydrolizę mocznika do amoniaku i dwutlenku węgla, membrany mogą być wykorzystane w dializie [33]. Jest to problem niezmiernie ważny z uwagi na możliwość skrócenia czasu dializy i podwyższenia komfortu życia chorych.

Wytworzono również własne membrany z immobilizowanymi komórkami *E. coli*, zawierającymi amoniako-liazę asparaginianową (aspartazę), która prowadzi przekształcenie kwasu fumarowego i amoniaku do kwasu L-asparaginowego. Enzym ten unieruchomiono w strukturze membrany, w procesie jej formowania, dobierając do koagulacji środka nie powodujące dezaktywacji enzymu. Otrzymano membrany charakteryzujące się stosunkowo niskim strumieniem permeatu $5-10 \text{ dm}^3/\text{m}^2 \text{ h}$, lecz praktycznie 100% biokonwersją (stężenie kwasu L-asparaginowego w permeacie wynosiło $130 \text{ g}/\text{dm}^3$, co odpowiada stężeniu kwasu produkowanego przez enzym natywny) [34].

3.6. Membrany w biohybrydowych sztucznych narządach

W biohybrydowych sztucznych narządach materiał komórkowy wprowadza się w światło włókna kapilarnego bądź unieruchamia w dyskach, czy kapsułkuje w postaci mikro- i makrogranulek. Wprowadzenie organu w procesie kapsułkowania wymaga stosowania bardzo łagodnych warunków unieruchamiania, gdyż reakcje zachodzą w obecności żywych komórek (rozpuszczalniki i środki wytrącające nie mogą niszczyć żywego organu). Chitozan wykazuje cechy zarówno predysponujące go do tego typu zastosowań (biokompatybilny, atrombogenny), jak i posiada wady (rozpuszczalny jest w nisko stężonych kwasach organicznych). Istnieje zatem obawa o przeżywalność organu w procesie kapsułkowania. Rozwiązanie alternatywne, które stosowano w tym przypadku, to unieruchamianie komórek w uprzednio wytworzonych membranach kapilarnych (tzn. w ich świetle). Prowadzono immobilizację komórek PC 12 wykorzystywanych w leczeniu choroby Parkinsona [35]. Wykorzystywano również do immobilizacji wysepek trzustkowych układy polikationowo-polianionowe alginian sodu - chitozan [35].

4. Podsumowanie

Membrany chitozanowe są interesujące z uwagi na własności polimeru. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że główne ich wykorzystanie może być w procesie perwaporacji i dializy. Przyszłościowe jednak wydaje się być zastosowanie w inżynierii biomedycznej, przy kontrolowanym uwalnianiu środków farmakologicznych, separacji białek oraz w biohybrydowych sztucznych narządach.

Literatura

1. Muzzarelli R.A.A.: *Natural Chelating Polymers*, Pergamon, Oxford 1973.
2. Muzzarelli R.A.A.: *Chitin*, Pergamon, Oxford 1977.
3. Modrzejewska Z.: Flat and capillary chitosan membranes in environmental protection, biotechnology and medicine, *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*, ed. H. Struszczyk, V VII, Łódź 2001.
4. Hiriano S., Tobetto K., Hasegawa M., Matsuda N.: Permeability properties of gels and membranes derived from chitosan, *J. Biomed. Mat. Res.*, 1980, 14, 477-486.
5. Hiriano S., Tobetto K., Noishiki Y.: SEM ultrastructure studies of N-acyl- and N-benzyl-diene-chitosan and chitosan membranes, *J. Biomed. Mat. Res.*, 1981, 15, 903-911.

6. Miya M.: Feasibility of chitosan membrane for ultrafiltration, *Kobunshi, Ronbunshu*, 1982, 39, 649.
7. Sakurai K.: Ultrafiltration chitosan membranes, *Chitin Handbook*, R.A.A. Muzzarelli, European Chitin Society, 1997.
8. Chen R.H., Hwa H.D.: Effect of chain flexibilities of chitosan on the physical and permeability properties of the ultrafiltration membranes prepared, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1997, 346-354.
9. Blair H.S., Guthrie J., Law T., Turkington P.J.: Chitosan and modified chitosan membranes. I. Preparation and characterisation, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1987, 33, 641-656.
10. Ogawa K., Yui T., Miya M.: *Biosci. Biotech. Biochem.*, 1992, 6, 858, 1992.
11. Chen R.H., Hwa H.D.: Effect of molecular weight of chitosan with the same degree of deacetylation on the thermal, mechanical and permeability properties of the prepared membrane, *Carbohydrate Polym.*, 1996, 29, 353-358.
12. Chen R.H., Hwa H.D.: Effect of N-acetylation on the acidic solution stability and thermal and mechanical properties of membranes prepared from different chain flexibility chitosans, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1996, 61, 749-754.
13. Modrzejewska Z., Korus I., Owczarz P.: The effect of seasoning a membrane-forming solution on the separation properties of chitosan membranes, *J. Membr. Sci.*, 2001, 229-239.
14. Kamiński W., Modrzejewska Z.: Application of chitosan membranes in separation of heavy metal ions, *Sep. Sci. Tech.*, 1997, 32, 16, 2659-2668.
15. Modrzejewska Z., Kamiński W.: Separation of Cr (VI) on chitosan membranes, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1999, 38, 4946-4950.
16. Yang T., Zall R.R.: Chitosan membranes for reverse-osmosis application, *J. Food Sci.*, 1984, 49, 91.
17. Patent DE 0077098, Hollow chitosan fibres, 1983.
18. Pittalis F., Bartoli F.: Chitosan hollow-fibers: Preparation and properties, *Membrane and Membrane Processes*, Plenum Press-New York 1986, 137-142.
19. Urugami T., Takigawa K.: Permeation and separation characteristics of ethanol-water mixtures through chitosan derivative membranes by pervaporation and evapomeation, *Polymer*, 1990, 31, 668-672.
20. Lee Y.M., Mi Shin E.: Pervaporation separation of water-ethanol through modified chitosan membranes, Phosphorylated chitosan membranes, *J. Membr. Sci.*, 1991, 64, 145-152.
21. Young Moon Go, Rajinder Paal, Huang Robert Y.M.: Novel two-ply composite membranes of chitosan and sodium alginate for the pervaporation dehydration of isopropanol and ethanol, *J. Membr. Sci.*, 1999, 17-27.

22. Xin-Ping Wang, Yun-Fang Fen, Zhi-Quan Shen: Pervaporation properties of three-layer structure composite membrane, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2000, 75, 740-745.
23. Kubota N., Onga K., Moriguchi M.: Permeability Properties of glycol chitosan membrane modified with thiol groups, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1991, 42, 495-501.
24. Kubota N., Kikuchi Y., Mizuhara Y., Ishihara T., Takita Y.: Solid-phase modification of chitosan hydrogel membranes and permeability properties of modified chitosan membranes, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1993, 50, 1665-1670.
25. Hirano S., Ko-ichi Yamamoto, Masashi Yamada: Chemical mineralization of CO_2 ions on the surface of a chitosan CuCl_2 chelate membrane, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1997, 137.
26. Uragami T., Kubota F.N.: Permeability properties of chitosan-transition metal complex membranes, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1997, 64, 819-822.
27. Qurashi M.: Preparation and characterisation of membranes of chitosan and modified chitosan, Queen 1990 praca doktorska.
28. Zeng X., Ruckenstein E.: Control of pore sizes in macroporous chitosan and chitin membranes, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1996, 35, 4169-4175.
29. Yoshida, M. Sugihara: Studies of synthesis and permeabilities of special polymer membranes, Active transport of halogen ions through chitosan membranes, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1983, 28, 1361-1370.
30. Zeng X., Ruckenstein E.: Cross-linked macroporous chitosan anion-exchange membranes for protein separation, *J. Membr. Sci.*, 1998, 148, 195-205.
31. Yoshizuka K., Fujikawa K., Inoue K.: Permeation behavior of cisplatin analogs through chitosan and DOLSA-chitosan hybrid membranes, *J. Membr. Sci.*, 1997, 137, 201-209.
32. Park S., You J., Park H., Haam S., Kim W.: A novel pH sensitive membrane from chitosan-TEOS IPN, *Biomaterials*, 2001, 22, 323-330.
33. Krajewska B., Zaborska W., Leszko M.: Inhibition of chitosan-immobilized urease by slow-binding inhibitors: Ni^{2+} , F^- and acetohydroxamic acid, *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* 2001, 14, 101-109.
34. Modrzejewska Z., Chmiel A., Sobierajski B., Płatak D., Kamiński W.: Enzymatyczne membrany chitozanowe do biosyntezy kwasu L-asparaginowego, *Biotechnologia*, 1998, 3, 121-133.
35. Schneider S., Feilen P.J., Sloty V., Kampfner D., Preuss S., Berger S., Beyer J., Pommersheim R.: Multilayer capsules: a promising microencapsulation system for transplantation of pancreatic islets, *Biomaterials*, 2001, 22, 1961-1970.

Abstract

Applicability of chitosan membranes in basic membrane processes and recent trends in their production and applications are discussed in the paper. Depending on the method of formation, the chitosan membranes can be used in ultra- [3, 11] and nanofiltration [14, 15], reverse osmosis [2, 16], dialysis [17-18] and pervaporation [19-22]. The present research is focussed on chemical modification of polymer, cross-linking of membranes [23-25] and introduction of pore-forming agents to the membrane [26]. Ion-exchange properties of membranes are used for separation of proteins [26-27]. New possibilities of applications refer to biomedical engineering e.g. in controlled release of medicines [27-29], bioreactors with enzymatic membranes [30-31] and biohybrid artificial organs [32].