

Praktyczne aspekty zastosowania chityny i jej pochodnych w leczeniu ran

Karolina SKOŁUCKA-SZARY*, Piotr RIESKE, Sylwester PIASKOWSKI – Laboratorium Naukowo-Badawcze, Celther Polska Sp. z o.o., Zakroczym

Please cite as: CHEMIK 2016, 70, 2, 89–98

Wstęp

Chityna (z greckiego *chiton* - okrycie) jest drugim po celulozie, pod względem dostępności, polisacharydem obecnym w przyrodzie. Po raz pierwszy została wyizolowana z grzybów w 1811 r. przez H. Braconnot [1], natomiast jej strukturę chemiczną scharakteryzował w swojej pracy doktorskiej szwajcarski naukowiec A. Hofmann w 1930 r. [2].

Chityna jest liniowym polisacharydem, składającym się z merów 2-acetyloamino-2-deoksy-D-glukozy połączonych wiązaniami β -glikozydowymi w pozycji 1,4. Pod względem budowy chemicznej różni się od celulozy obecnością grupy acetyloaminowej $-\text{NHCOCH}_3$ (w pozycji 2 w jednostce N-acetyloglucozamininy) w miejscu jednej z grup hydroksylowych [3]. Szacuje się, że od 10^{10} do 10^{12} t chityny jest biosyntetyzowane każdego roku [4]. Jest ona głównie składnikiem ścian grzybów [5] i pancerzy stawonogów (skorupiaków, owadów i pajęczaków) [6–8], ale można ją także znaleźć w gąbkach [6] oraz koralowcach [9]. Do prac laboratoryjnych i celów przemysłowych pozyskuje się ją jednak głównie z morskich bezkręgowców, takich jak: kraby, krewetki, homary oraz kryły, nie skomplikowanym, ale czasochłonnym procesie; w pierwszym etapie następuje rozdrobnienie pancerzy skorupiaków, a następnie pozbawienie ich CaCO_3 (najczęściej obróbka stężonym HCl), białek (obróbka NaOH_{aq}), a na końcu odbarwienie [10–12]. Szczegółowy dobór warunków izolacji chityny jest ściśle związany z jej biologicznym źródłem.

W ostatnich latach zanotowano rosnące zainteresowanie naukowców tym polisacharydem. W anglojęzycznej bazie artykułów z dziedziny medycyny i nauk biologicznych PubMed można znaleźć na jej temat ponad 19 tys. prac naukowych [13], natomiast pierwszy artykuł naukowy o chitynie został opublikowany przez S. Morgulis w 1916 r. w *Science* [14].

W licznych badaniach naukowych udowodniono, iż chityna nie wykazuje efektu cytotoksycznego *in vitro*, jest fizjologicznie obojętna, biodegradowalna, posiada właściwości antybakteryjne oraz powinowactwo do białek [15]. Ze względu na specyficzne właściwości fizykochemiczne, jej przetwórstwo jest skomplikowane, w związku z czym jest rzadko wykorzystywana w przemyśle. Najczęściej postaciowana jest do formy żelu, membran, włókien, filmów polimerowych [15] lub jest składnikiem blendów [16]. Wykorzystywana jest w chromatografii, w przemyśle spożywczym (immobilizacja enzymów), do produkcji biosensorów i kosmetyków oraz w obróbce zanieczyszczonych przemysłowych (uzdatnianie wody) [15]. Jednak, w ostatnich latach największą uwagę skupia się na zastosowaniu chityny w naukach biomedycznych, w szczególności: w materiałach opatrunkowych (opatrunki aktywne) [17], nośnikach substancji czynnych (leków oraz czynników wzrostu), w inżynierii tkankowej (rusztowania komórkowe, głównie ortopedia) [18] oraz w medycynie regeneracyjnej (różnicowanie komórek macierzystych) [19].

Liczne badania naukowe i próby kliniczne wykazały, iż chityna oraz jej modyfikacje chemiczne są obiecującymi biomateriałami, mogącymi zrewolucjonizować przemysł wyrobów medycznych stosowanych w leczeniu ran. Udowodniono, iż chityna przyspiesza proces gojenia

się ran poprzez korzystny wpływ na procesy, takie jak: angiogeneza, ziarninowanie, naskórkowanie oraz bliznowacenie [20], które odgrywają kluczową rolę w fizjologicznym procesie gojenia [21]. W trakcie jej biodegradacji w środowisku rany uwalniane są jej oligomery i mery [22]. Chityna aktywuje makrofagi, stymuluje proliferację fibroblastów oraz oddziałuje na waskularyzację [23], co odróżnia ją od szerokiego wachlarza dostępnych polimerów naturalnych i syntetycznych wykorzystywanych do produkcji materiałów opatrunkowych.

Problem ran trudno gojących się, w których znajdują zastosowanie opatrunki bazujące na chitynie i jej pochodnych, dotyczy wielu milionów osób na świecie. Źródła podają, iż w krajach rozwijających się rany przewlekłe występują u 1–2% populacji [24, 25] i nie są jedynie poważnym wyzwaniem terapeutycznym (różna etiologia ran, często towarzyszący przewlekły stan zapalny, charakter dynamiczny procesu zależny od czynników ogólnoustrojowych i miejscowych, długotrwałe i wielokierunkowe leczenie), ale także wielkim problemem ekonomicznym – w Europie ok. 2% budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia pochłania leczenie ran przewlekłych [24].

Ograniczenia związane z przetwórstwem chityny oraz jej modyfikacje chemiczne

Chityna wykazuje silną strukturę krystaliczną i w zależności od źródła pochodzenia może występować w trzech odmianach amorficznych: α , β i γ (rzadko spotykana, pochodna α chityny) [26, 27]. Najbardziej powszechna w przyrodzie jest α chityna (grzyby, pancerze skorupiaków i kryły, szkielety owadów) [15]. O wiele rzadziej spotykana jest forma β , którą głównie można wyizolować z kałamarnic [28].

W formach amorficznych chityny α i β łańcuchy polimerowe ułożone są wielowarstwowo z licznymi wiązaniami wodorowymi pomiędzy grupami C-O...NH, natomiast w strukturze α dodatkowo występują wiązania wodorowe międzycząsteczkowe pomiędzy warstwami tworzącymi strukturę krystaliczną [15, 29]. Różnice w strukturze krystalicznej obydwu form amorficznych chityny wpływają bezpośrednio na ich dalsze możliwości przetwórcze. α chityna jest rozpuszczalna tylko w rozpuszczalnikach, takich jak: wodny roztwór tiomocznika, wodny alkaliczny roztwór mocznika [31], system 5%LiCl/DMAC [32, 33], niektóre ciecze jonowe, heksafluoroaceton, hexafluoro-2-propanol [34], kwas metanosulfonowy [35] oraz inne równie agresywne rozpuszczalniki organiczne. Odmiana β -chityny natomiast pęcznieje w wodzie (tworzy zawiesinę) i jest rozpuszczalna w kwasie mrówkowym [36]. Uporządkowana struktura krystaliczna chityny ogranicza jej rozpuszczalność w powszechnie stosowanych rozpuszczalnikach organicznych, a tym samym zmniejsza jej wykorzystanie w przemyśle medycznym.

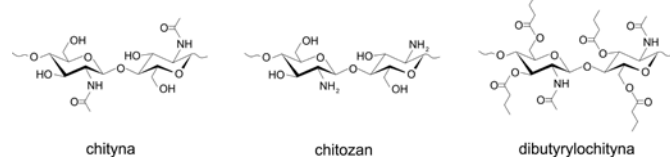
Pomimo tego, unikatowe właściwości biologiczne i ciągle odnawiająca się baza chityny jako surowca, nieustannie zachęcają naukowców do badań nad jej modyfikacjami chemicznymi. Intensywny wzrost badań w tym obszarze rozpoczął się w latach 70. ub. w. (głównie w Polsce, Włoszech oraz w Japonii) i trwa do teraz. Prekursorami współczesnej wiedzy na temat chityny i jej pochodnych są: S. Tokura, L. Szosland, oraz R.A.A. Muzzarelli. Obecnie prace naukowe skupiają się na otrzymywaniu nowych biokompatybilnych pochodnych chityny o dobrych właściwościach przetwórczych i postaciovaniu ich

Autor do korespondencji:

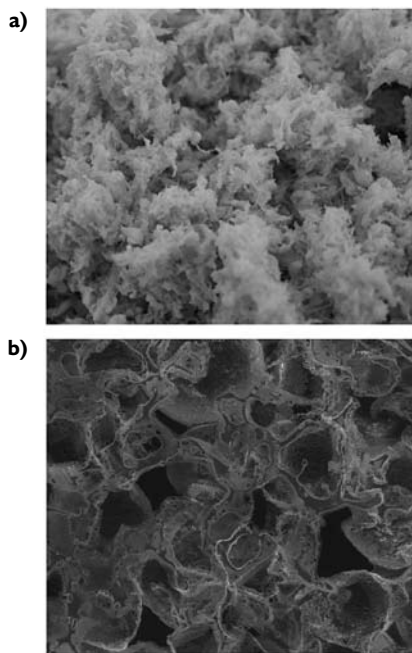
Mgr inż. Karolina SKOŁUCKA-SZARY, e-mail: karolina.skolucka@celther.com

do złożonych form przestrzennych [37, 38]. Praktyczne wykorzystanie chityny (ze względów ekonomicznych wykorzystuje się głównie α -chitynę) opiera się przede wszystkim na wykorzystaniu jej estrowych i aminowych pochodnych.

Głównie metody chemicznej modyfikacji chityny bazują na reakcjach jej trzech grup funkcyjnych: dwóch hydroksylowych (pozycja 6 i 3) oraz grupy N-acetyloaminowej (pozycja 2). W wyniku częściowej deacetylacji chityny (hydroliza grup amidowych i utworzenie silnie zasadowych grup aminowych) powstaje najbardziej znana i najdokładniej przebadana pochodna chityny, czyli chitozan (ponad 16 tys. prac naukowych w bazie PubMed) [39]. Chitozan, to polimer doskonale rozpuszczalny w rozcieńczonych wodnych roztworach kwasów organicznych, biokompatybilny, biodegradowalny i hydrofilowy [15]. Jakość chitozanu bezpośrednio wiąże się z jego biologicznym źródłem oraz warunkami prowadzonej deacetylacji, co bezpośrednio jest odzwierciedlone w jego stopniu deacetylacji, w masie cząsteczkowej, podatności do biodegradacji i właściwościach fizykochemicznych. Obecnie badania skupiają się nad modyfikacjami chemicznymi (alkilowanie, hydroksyalkilowanie, acylowanie, fosforylacja, siarczanowanie i wiele innych) [40] i fizykochemicznymi chitozanu (otrzymywanie chitozanu mikrokryształicznego) [41].



Rys. 1. Wzory strukturalne chityny i jej pochodnych



Fot. 1. a) włókna DBC; b) SEM porowatego scaffoldu opartego na DBC (Celther Polska Sp. z o.o.)

Drugą ścieżką modyfikacji chityny jest estryfikacja jej grup hydroksylowych krótkimi łańcuchami kwasów tłuszczowych [42]. W ten sposób powstała dibutyrylochityna (DBC) najsympliczniejszy diester chityny o właściwościach hydrofobowych, rozpuszczalny w ogólnie dostępnych rozpuszczalnikach organicznych, takich jak aceton, etanol, metanol, DMF, DMSO (w porównaniu do chitozanu nierozpuszczalny w środowisku wodnym) [38]. Estryfikacja chityny za pomocą bezwodnika masłowego w obecności katalizatora kwasowego prowadzi do otrzymania DBC o pożądanym masach cząsteczkowych, co bezpośrednio warunkuje jego dalsze możliwości przetworcze [38, 43] (w szczególności elektroprzędzenie [44] i *leaching* – Fot.1). DBC posiada właściwości błono- i włóknotwórcze [45]. Chęć ulepszenia własności zarówno mechanicznych jak i biologicznych DBC, doprowadziła do opracowania dwóch kolejnych w pe-

ni biokompatybilnych diestrów chityny: *chitin dipentanoate* i *chitin dihexanoate* (opracowane w Laboratorium Naukowo-Badawczym Celther Polska) [37, 38]. Na Rysunku 1 przedstawiono wzory strukturalne chityny i jej głównych pochodnych.

Dane kliniczne na temat pochodnych chityny

Wieloletnie badania naukowe i kliniczne dowiodły, że deacetylowana postać chityny może zrewolucjonizować nie tylko aktywne materiały opatrunkowe, ale także medycynę ratunkową (opatrunki tamujące krwotoki) [23]. Wśród unikatowych cech chitozanu wymienia się głównie: aktywację makrofagów, stymulację proliferacji fibroblastów, wychwytywanie czynników wzrostu, pobudzanie produkcji cytokin, stymulację syntezy kolagenu typu IV, sprzyjanie procesom angiogenezy, właściwości przeciwbakteryjne i działanie hemostatyczne [23]. Udowodniono pozytywny wpływ chitozanu na ziarninowanie i naskórkowanie oraz ograniczenie tworzenia się blizn [46]. Tak samo jak chityna, chitozan wykazuje podatność na biodegradację enzymatyczną, czego skutkiem jest powstawanie aktywnych biologicznie oligosacharydów [23]. Unikatową cechą chitozanu jest jego kationowy charakter [47]. Cząsteczki chitozanu o dodatnim ładunku reagują z ujemnie naładowanymi erytrocytami i trombocytami aktywując zewnętrzny tor krzepnięcia, efektywnie tamując krwawienie [48]. Równocześnie chitozan może służyć jako nośnik określonych substancji terapeutycznych (plazmidy DNA [49], siRNA [50], cząsteczki nanosrebra [51]), które potęgują jego pozytywny wpływ na proces gojenia.

Pierwszym polskim opatrunkiem na bazie chitozanu jest TROMBOGUARD (Tricomed SA), nagrodzony złotym medalem na Międzynarodowych Targach Poznańskich w 2011 r. Jest to innowacyjny opatrunek hemostatyczny, trójwarstwowy, o warstwie aktywnej na bazie chitozanu, alginianu sodu/wapnia i soli srebra [52]. Jest on przeznaczony do opatrywania ran pourazowych, pooperacyjnych, postrzałowych oraz jako element domowych apteczek. Jest on antybakteryjny. Posiada zdolność do hamowania krwawienia w ciągu ok. 3 minut od momentu aplikacji, w badaniach stwierdzono jego 100% natychmiastową skuteczność przeciwkrwotoczną [52]. Z założenia był on projektowany z myślą o wojsku, obecnie jest on ogólnie dostępny.

Najnowszym opatrunkiem chitozanowym na rynku europejskim jest KytoCel® (2014 r.). Jest to hemostatyczny, przeciwbakteryjny opatrunek włóknisty oparty na acylowanej formie chitozanu. Może być on stosowany zarówno jako opatrunek tamujący krwawienie lub jako opatrunek chłonny odprowadzający nadmiar wysięku z rany (właściwości żelujące). Pełni on także funkcję ochronną i chroni brzegi rany przed maceracją [53]. Jego bezpieczeństwo i skuteczność potwierdzono w próbie klinicznej na grupie pacjentów z *epidermolysis bullosa* (pęcherzykowe oddzielenie się naskórka) [54].

Kolejną obiecującą pod kątem terapeutycznym pochodną chityny jest DBC. Wiele prac naukowych, zarówno polskich jak i zagranicznych, przedstawia ją jako nowoczesny biodegradowalny biomateriał, wywierający pozytywny wpływ na proces gojenia się ran [38, 55–58]. W badaniach *in vivo* wykazano, iż zastosowanie opatrunków z DBC pozytywnie wpływa na proces ziarninowania (zwiększenie poziomu glikozyaminoglikanów w ranie), sieciowania kolagenu (powstanie bardziej wytrzymałej tkanki) [57] oraz zabezpiecza ranę przed nadmierną utratą wilgoci (optymalne wilgotne środowisko) [59]. Opatrunki tkane na bazie DBC są biodegradowalne w obrębie rany [59] i nie wymagają wymiany w trakcie ich stosowania. Obecnie opatrunki na bazie DBC nie są jeszcze dostępne na rynku.

Opatrunki na bazie chityny i jej pochodnych komercyjnie dostępne na świecie

Opatrunki na bazie chityny i jej pochodnych cechuje pełna biokompatybilność (brak efektu cytotoksycznego, drażniącego i uczulającego). Materiały opatrunkowe w całości mogą być zbudowane z chityny i jej pochodnych lub mogą wykorzystywać je jako części

składowe (jako „substancje czynne”). Opatrunki te mogą posiadać różne formy, takie jak: proszek, włóknina, gąbka czy żel i spełniać różnorodne zadania (opatrunek aktywny, środek hamujący krwawienie) [60]. Pierwsze opatrunki chitynowe pojawiły się na rynku japońskim (Beschitin®, 1982 r. [61]), obecnie niewielka część opatrunków wymienionych w Tabelcy I jest dostępna na rynku europejskim, w tym także w Polsce.

Tabela I

Przykładowe opatrunki na bazie chityny i jej pochodnych dostępne na rynku światowym [16, 23, 52, 53, 60÷63]

Skład	Postać i zasada działania	Nazwa i jego wytwórca
Chityna	– forma włókniny (mikrowłókna) – tamowanie krwawienia – posiada znak CE i akceptację FDA	Syvek-Patch® (Marine Polymer Technologies)
Chityna	– forma włókniny – pobudza ziarninowanie – zapobiega tworzeniu się blizn	Beschitin® (Unitika)
Chityna	– forma gąbki – pobudza ziarninowanie – zapobiega tworzeniu się blizn – leczenie ran pourazowych z dużymi ubytkami tkanek	ChitiPack S® (Eisai Co.)
Octan chitozanu	– forma włóknista – pobudza regenerację skóry	Chitopack C® (Eisai Co.)
Modyfikowany chitozan	– forma pianki – tamowanie krwawień – posiada znak CE	Excel Arrest® (Hemostasis LLC Co.)
Liofilizowany octan chitozanu	– tamowanie krwawień – akceptacja FDA	Hemcon Bandage® (Hemcon)
Rozpuszczalna sól chitozanu	– tamowanie krwawień	Chito-Seal® Topical Hemostasis Pad (Abbott Vascular Devices)
Chitozan	– szybko polimeryzujący żel – tamowanie krwawień	ChitoSeal™ (Luna Innovations Inc.)
Włókna krzemionkowe połączone z PE, pokryte chitozanem	– tamowanie krwawień – wysokie właściwości sorpcyjne – posiada znak CE i akceptację FDA	Traumastat® (Ore-Medix)
Chitozan z alginianem sodu/wapnia z Ag (warstwa aktywna)	– tamowanie krwotoków – zapobiega infekcjom wtórnym w ranie – posiada znak CE	Tromboguard® (Tricomed)
Chitozan mikrokryształiczny i tkanka łożyskowa	– opatrunek biologiczny – forma gąbki – redukcja wzrostu patogenów – właściwości chłonne.	Choriochit (Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolęcznictwa w Katowicach)
Acylowana forma chitozanu	– forma włóknista – dobre właściwości chłonne – tamowanie krwawień	KytoCel® (Aspen Medical)
Kompozycja kolagenu i chitozanu	– forma chłonnej gąbki – zapewnia wilgotne środowisko w ranie – posiada znak CE	Vulnosorb® (Tesla-Pharma)
Sproszkowany chitozan z dodatkiem jodyny	– opatrunek wtórny – działanie dezynfekujące i oczyszczające – posiada znak CE	Chitodine® (IMS)
Rozpuszczalna sól chitozanu	– forma tkana – tamowanie krwawień (zabiegi naczyniowe) – działanie antybakteryjne – posiada znak CE i akceptację FDA	Clo-Sur™ P.A.D., Clo-Sur™ PLUS P.A.D (Scion Cardio-Vascular)

Wymagania rejestracyjne dla wyrobów medycznych opartych na chitynie i jej pochodnych

Europejski rynek wyrobów medycznych jest rynkiem silnie rozwijającym się, otwartym na innowacyjne produkty. Pomimo tego, praktyczne wykorzystanie chityny i jej pochodnych w wyrobach medycznych jest wciąż ograniczone. Związane jest to z wymagającym ustawodawstwem (Ustawa z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych [64] wraz z jej nowelizacją – Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zmianie ustawy o wyrobach medycznych oraz niektórych innych ustaw [65], Dyrektywna 93/42/EWG z dnia 14 czerwca 1993 r. dotycząca wyrobów medycznych, szereg norm zharmonizowanych), które nakłada na wytwórcę obowiązek przeprowadzania skomplikowanych, długotrwałych (kilkuletnich) i kosztownych badań. Wyroby medyczne na bazie chityny i jej pochodnych traktowane są jako wyroby o pochodzeniu zwierzęcym i klasyfikowane są jako wyroby klasy III (Dyrektywna 93/42/EWG, wg reguły 17) [66]. Przyporządkowanie wyrobów chitynowych do najwyższej klasy wyrobów medycznych pociąga za sobą konieczność certyfikacji systemu jakości ISO 13485, spełnienia wymagań norm: PN-EN ISO 10993:2010 (Biologiczna ocena wyrobów medycznych, w szczególności części: 1, 3, 5, 9, 10, 12–18), PN-EN ISO 22442:2008 (Wyroby medyczne wykorzystujące tkanki zwierzęce i ich pochodne) oraz przeprowadzenia badań klinicznych. Pomimo udowodnionych atrakcyjnych terapeutycznie właściwości chityny i jej pochodnych, wysoki koszt związany z certyfikacją wyrobów opartych na ich bazie (spełnienie wymagań wymienionych norm, przeprowadzenie badań klinicznych) i realna możliwość niepowodzenia (wysoki poziom ryzyka) mogą być aspektem decydującym o małej popularności tego typu wyrobów w Europie na chwilę obecną.

Podsumowanie

Od wielu lat naukowcy w licznych pracach badawczych potwierdzają pozytywny wpływ chityny na proces gojenia się ran. Jednak ze względu na ograniczenia związane z jej przetwórstwem przemysłowym, praktyczne jej zastosowanie wiąże się głównie z wykorzystaniem jej deacetylowanej formy. Badania własne Laboratorium Naukowo-Badawczego Celther Polska wskazują na realną szansę komercyjnego wykorzystania nie tylko dibutyrylochityny, ale także innych nowatorskich diestrów chityny (*chitin dipentanoate* i *chitin dihexanoate*) w wyrobach medycznych oraz w medycynie regencyjnej.

Chityna i jej pochodne w branży wyrobów medycznych wyłaniają się głównie jako aktywne materiały opatrunkowe i nowoczesne środki tamujące krwawienie. Pomimo tego, że materiały opatrunkowe oparte na chitynie i jej pochodnych cechuje wysoka innowacyjność w stosunku do szerokiego wachlarza konkurencyjnych opatrunków, są nadal mało popularne na rynku europejskim.

Według przeprowadzonych analiz, oprócz restrykcyjnych wymagań rejestracyjnych, krytycznymi aspektami związanymi z zastosowaniem tych biopolimerów w wyrobach medycznych są: ich czystość chemiczna (możliwość pozostania śladowych ilości białek) i mikrobiologiczna oraz powtarzalność jakości surowców w każdej partii produkcyjnej (stały stopień deacetylacji, stały zakres mas cząsteczkowych itp.).

Polska jest jednym z liderów badań naukowych dotyczących chityny. Aktualnie trwają liczne badania naukowe, projekty B+R (niektóre z nich są na etapie komercjalizacji), czego dowodem są zarówno liczne polskie zgłoszenia patentowe, publikacje naukowe jak i pierwsze wyroby oparte na chitynie i jej pochodnych wprowadzone na rynek.

Literatura

1. Khoushab F., Yamabhai M.: *Chitin Research Revised*. Marine Drugs 2010, **8**, 7, 1988–2012.
2. Thakur V.K., Thakur M.K.: *Eco-friendly Polymer Nanocomposites*. Chemistry and Applications. Springer 2015, 51.
3. Struszczyk M.H.: *Chitin and Chitosan Part I: Properties and Production*. Polimery 2002, **47**, 5, 316–325.

4. Percot A., Viton C., Domard A.: *Optimization of chitin extraction from shrimp shells*. *Biomacromolecules* 2003, **4**, 1, 12–8.
5. Lenardon M.D., Munro C.A., Gow N.A.: *Chitin synthesis and fungal pathogenesis*. *Current Opinion in Microbiology* 2010, **13**, 4, 416–423.
6. Ehrlich H.: *Chitin and Collagen as Universal and Alternative Templates in Biomineralization*. *International Geology Review* 2010, **52**, 7–8, 661–699.
7. Merzendorfer H., Zimoch L.: *Chitin metabolism in insects: structure, function and regulation of chitin synthases and chitinases*. *The Journal of Experimental Biology* 2003, **206**, 24, 4393–4412.
8. Kaya M., Seyyar O., Baran T., Erdoğan S., Kar M.: *A Physicochemical Characterization of the Fully Acetylated Chitin Structure Isolated from Two Spider Species*. *International Journal of Biological Macromolecules* 2014, **65**, 553–558.
9. Juárez-de la Rosa B.A., Quintana P., Ardisson P.L., Yáñez-Limón J.M., Alvarado-Gil J.J.: *Effects of thermal treatments on the structure of two black coral species chitinous exoskeleton*. *Journal of Material Science* 2012, **47**, 2, 990–998.
10. Hayes M., Carney B., Slater J., Brück W.: *Mining marine shellfish wastes for bioactive molecules: chitin and chitosan. Part A: extraction methods*. *Biotechnology Journal* 2008, **3**, 7, 871–877.
11. Younes I., Rinaudo M.: *Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications*. *Marine Drugs* 2015, **13**, 1133–1174.
12. Arbia W., Arbia L., Adour L., Amrane A.: *Chitin Extraction from Crustacean Shells Using Biological Methods – A Review*. *Food Technology and Biotechnology* 2013, **51**, 1, 12–25.
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=chitin>, 30.01.2016.
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17743391>, 30.01.2016.
15. Rinaudo M.: *Chitin and chitosan: Properties and applications*. *Progress in Polymer Science* 2006, **31**, 7, 603–632.
16. Yu L.: *Biodegradable Polymer Blends and Composites from Renewable Resources*. John Wiley & Sons 2009, 136.
17. Jayakumar R., Prabakaran M., Sudheesh Kumar P.T., Nair S.V., Tamura H.: *Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications*. *Biotechnology Advances* 2011, **29**, 3, 322–337.
18. Anitha A., Sowmya S., Sudheesh Kumar P.T., Deepthi S., Chennazhi K.P., Ehrlich H.: *Chitin and chitosan in selected biomedical applications*. *Progress in Polymer Science* 2014, **39**, 9, 1644–1667.
19. Wan A.C.A., Tai B.C.U.: *CHITIN – A promising biomaterial for tissue engineering and stem cell technologies*. *Biotechnology Advances* 2013, **1**, 1776–1785.
20. Azuma K., Izumi R., Osaki T., Ifuku S., Morimoto M., Saimoto H., Minami S., Okamoto Y.: *Chitin, Chitosan, and Its Derivatives for Wound Healing: Old and New Materials*. *Journal of Functional Biomaterials* 2015, **6**, 1, 104–142.
21. Skórkowska-Telichowska K., Bugajska-Prusak A., Pluciński P., Rybak Z., Szopa J.: *Fizjologia i patologia przewlekłe niegojących się owrzodzeń oraz sposoby ich miejscowego leczenia w świetle współczesnej wiedzy medycznej*. *Dermatologia Praktyczna* 2009, **5**, 15–29.
22. Muzzarelli R.A.A.: *Human enzymatic activities related to the therapeutic administration of chitin derivatives*. *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences* 1997, **53**, 131–140.
23. Muzzarelli R.A.A.: *Chitins and chitosan for the repair of wound skin, nerve, cartilage and bone*. *Carbohydrate Polymers* 2009, **76**, 2, 167–182.
24. Menke N.B., Ward K.R., Witten T.M., Bonchev D.G., Diegelmann R.F.: *Impaired wound healing*. *Clinics in Dermatology* 2007, **25**, 1, 19–25.
25. Gottrup F.: *A specialized wound- healing center concept: importance of multidisciplinary department structure and surgical treatment facilities in the treatment of chronic wounds*. *The American Journal of Surgery* 2004, **187**, 38S–43S.
26. Rudall K.M., Kenchington W.: *The chitin system*. *Biological Reviews* 1973, **48**, 4, 597–633.
27. Rudall K.M.: *Chitin and its association with other molecules*. *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Symposia* 1969, **28**, 1, 83–102.
28. Lavall R.L., Assis O.B., Campana-Filho S.P.: *Beta-chitin from the pens of Loligo sp.: extraction and characterization*. *Bioresource Technology* 2007, **98**, 13, 2465–2472.
29. Draczyński Z.: *Kopoliester Butyrylo-Acetylowy Chityny jako nowy aktywny składnik nanokompozytów polimerowo-włóknistych*. *Zeszyty naukowe, Politechnika Łódzka* 2013, Nr 1159.
30. Hu X., Du Y., Tang Y., Wang Q., Feng T., Yang J. et al.: *Solubility and property of chitin in NaOH/urea aqueous solution*. *Carbohydrate Polymers* 2007, **70**, 4, 451–458.
31. Chen B., Sun K., Zhang K.: *Rheological properties of chitin/lithium chloride, N,N-dimethyl acetamide solutions*. *Carbohydrate Polymers* 2004, **58**, 1, 65–69.
32. Terbojevich M., Carraro C., Cosani A.: *Solution studies of the chitin-lithium chloride-N,N-dimethylacetamide system*. *Carbohydrate Research* 1988, **180**, 1, 73–86.
33. Rutherford F.A., Austin P.R.: Muzzarelli R.A.A., Pariser E.R., edit.: *Proceedings of the First International Conference on Chitin/Chitosan*. MIT Sea Grant Report MITSG 1978, 78–8, 182–191.
34. Pillai C.K.S., Paul W., Sharma C.P.: *Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation*. *Progress in Polymer Science* 2009, **34**, 7, 641–678.
35. Kaifu K., Nishi N., Komai T., Tokura S., Somorin O.: *Studies on chitin. V. formylation, propionylation and butyrylation of chitin*. *Polymer Journal* 1981, **13**, 241–245.
36. Kurita K.: *Controlled functionalization of the polysaccharide chitin*. *Progress in Polymer Science* 2001, **26**, 9, 1921–1971.
37. Skołucka-Szary K., Ramięga A., Piaskowska W., Janicki B., Grala M., Rieske P., Stoczyńska-Fidelus E., Piaskowski S.: *Chitin dipentanoate as the new technologically usable biomaterial*. *Materials Science and Engineering: C Materials for Biological Applications* 2015, **55**, 50–60.
38. Skołucka-Szary K., Ramięga A., Piaskowska W., Janicki B., Grala M., Rieske P., Bartczak Z., Piaskowski S.: *Synthesis and physicochemical characterization of chitin dihexanoate - A new biocompatible chitin derivative - In comparison to chitin dibutyrate*. *Materials Science and Engineering: C Materials for Biological Applications* 2016, **60**, 489–502.
39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=chitosan>, 30.01.2016.
40. Mourya V.K., Inamdar N.: *Chitosan-modifications and applications: Opportunities galore*. *Reactive and Functional Polymers* 2008, **68**, 1013–1051.
41. Struszczyk H., Kivekäs O.: *Microcrystalline Chitosan – Some Areas of Application*. *British Polymer Journal* 1990, **23**, 261.
42. Yang B.Y., Ding Q., Montgomery R.: *Preparation and physical properties of chitin fatty esters*. *Carbohydrate Research* 2009, **344**, 3, 336–342.
43. Szosland L.: *Synthesis of highly substituted butyryl chitin in the presence of perchloric acid*. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers, Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 1996, **11**, 1, 61–71.
44. Błasińska A., Krucińska I., Chrzanowski M.: *Dibutyrylchitin nonwoven biomaterials manufactured using electrospinning method*. *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe* 2004, **4**, 48, 51–55.
45. Szosland L., Stęplewski W.: *Rheological characteristic of dibutyrylchitin semi-concentrated solutions and wet spinning of dibutyrylchitin fiber*. *Advances in Chitin Science* 1998, **11**, 531–536.
46. Dai T., Tanaka M., Huang Y.Y., Hamblin M.R.: *Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound healing effects*. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2011, **9**, 7, 857–879.
47. Yang T.L.: *Chitin - based Materials in Tissue Engineering: Applications in Soft Tissue and Epithelial Organ*. *International Journal of Molecular Sciences* 2011, **12**, 3, 1936–1963.
48. Cheung R.C.F., Ng T.B., Wong J.H., Chan W.Y.: *Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications*. *Marine Drugs* 2015, **13**, 8, 5156–5186.
49. Guo R., Xu S., Ma L., Huang A., Gao C.: *Enhanced angiogenesis of gene-activated dermal equivalent for treatment of full thickness incisional wounds in a porcine model*. *Biomaterials* 2010, **31**, 7308–7320.
50. Liu X., Ma L., Liang J., Zhang B., Teng J., Gao C.: *RNAi functionalized collagen-chitosan/silicone membrane bilayer dermal equivalent for full thickness skin regeneration with inhibited scarring*. *Biomaterials* 2013, **34**, 2038–2048.
51. Lu S., Gao W., Gu H.Y.: *Construction, application and biosafety of silver nanocrystalline chitosan wound dressing*. *Burns* 2008, **34**, 623–628.
52. Kucharska M., Struszczyk M.H., Niekraszewicz A., Ciechańska D., Witczak E., Tarkowska S., Fortuniak K., Gulbas-Diaz A., Rogaczewska A., Płoszaj I., Pluta A., Gąsiorowski T.: *Tromboguard® – first aid wound dressing*. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives* 2011, **XVI**, 121–130.
53. <http://woundcare-today.com/products-pyramid/peptase-modulators/kytocelr-gelling-fibre-dressing>, 30.01.2016.

54. <http://www.aspenmedicaleurope.com/wp-content/uploads/2013/10/Denyer-J.-Gibson-E.-KytoCel...-in-Severe-EB-Wounds-UK-2014-550L10.14.pdf>, 30.01.2016.
55. Chilarski A., Szosland L., Krucińska I., Kiekens P., Błasińska A., Schoukens G., Cisło R., Szumielewicz J.: *Novel Dressing Materials Accelerating Wound Healing from Dibutyrylchitin*. FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe 2007, **15**, 4, 63, 77–81.
56. Muzzarelli A.A.R., Guerrieri M., Goteri G., Muzzarelli C., Armeni T., Ghiselli R., Cornelissen M.: *The biocompatibility of dibutyryl chitin in the context of wound dressings*. Biomaterials 2005, **26**, 5844–5854.
57. Blasinska A., Drobnik J.: *Effects of Nonwovens Mats of Di-O-butyrylchitin and Related Polymers on the Process of Wound Healing*. Biomacromolecules 2008, **9**, 776–782.
58. Krucińska I., Komisarzyk A., Paluch D., Szymonowicz M., Zywicka B., Pielka S.: *The impact of the dibutyrylchitin molar mass on the bioactive dressings used to treat soft tissue wounds*. Journal of Biomedical Materials Research. Part B. Applied Biomaterials 2012, **100**, 1, 11–22.
59. Kiekens P., Szosland L., Krucińska I., Schoukens G., Błasińska A., Chilarski A., Kornobis E.: *Novel dibutyrylchitin dressing materials stimulating wound healing*. AUTEX 2006 - NC State University - Conference Proceedings 2006.
60. Mazurek P., Kuliński S., Gosk J.: *Możliwości wykorzystania chityny i chitozanu w leczeniu ran*. Polimery w Medycynie 2013, **43**, 4, 297–302.
61. Inamdar N., Mourya V.: *Chitosan and Low Molecular Weight Chitosan: Biological and Biomedical Applications*. Advanced Biomaterials and Biodevices (ed. Tiwari A., Nordin A.N.). John Wiley & Sons 2014, 182–242.
62. Niekraszewicz A.: *Chitosan Medical Dressings*. FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe 2005, **13**, 6 (54), 16–18.
63. <http://lunainc.com/wp-content/uploads/2014/04/Hemostatic-Agents-August-2013.pdf>, 30.01.2016.
64. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20101070679>, 30.01.2016.
65. <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2015/1918>, 30.01.2016.
66. Struszczyk M.H., Struszczyk J.K.: *Medical applications of chitin and its derivatives*. Polish Chitin Society Monograph 2007, XII, 139–147.

Podziękowania

Artykuł ten został zrealizowany w ramach projektu UDA.POIG.01.04.00–10–020/10 współfinansowanego ze środków UE przez Polską Agencję Rozwoju Przedsiębiorczości.

Mgr inż. Karolina SKOŁUCKA-SZARY – absolwentka Makrokierunku na Wydziale Chemicznym i Inżynierii Biomedycznej na Wydziale Automatyki, Elektroniki i Informatyki Politechniki Śląskiej. Od 2011 r. pracuje w Celther Polska na stanowisku chemika w projekcie B+R współfinansowanym ze środków UE. Od 2014 r. jest doktorantką w Zakładzie Biologii Nowotworów na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Jej zainteresowania badawcze obejmują głównie syntezę nowoczesnych biomateriałów polimerowych oraz projektowanie innowacyjnych wyrobów mających zastosowanie w leczeniu ran. Jest autorką 4 prac naukowych oraz 2 zgłoszeń patentowych.
e-mail: karolina.skolucka@celther.com, tel.: 42 681 25 25

Prof. Piotr RIESKE ukończył Analitykę Medyczną na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, gdzie zdobył także stopień doktora nauk medycznych. Dwa pierwsze staże zagraniczne odbył na Uniwersytecie Thomasa Jeffersona i w Szpitalu Uniwersyteckim Hahnemann w Filadelfii, gdzie pracował nad różnicowaniem komórek macierzystych szpiku. Natomiast na Uniwersytecie w Temple w Filadelfii brał udział w badaniach nad różnicowaniem neuronalnych komórek macierzystych i fibroblastów w kierunku pluripotentnych komórek macierzystych. Od 2012 r. jest kierownikiem Zakładu Biologii Nowotworów na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. W 2013 r. przyznano mu tytuł profesorski. Jest jednym z założycieli Celther Polska, gdzie pełni funkcję Kierownika Laboratorium Naukowo-Badawczego. Obecnie zajmuje się badaniami z zakresu biologii molekularnej nowotworów i nowoczesnymi terapiami przeciwnowotworowymi. W trakcie wieloletniej działalności, Prof. Rieske brał udział w komercjalizacji kilkudziesięciu produktów biotechnologicznych i medycznych oraz był kierownikiem projektów naukowych finansowanych z KBN, NCN i dotacji Polpharma Science Foundation. Prof. Rieske jest autorem 58 publikacji naukowych, 2 patentów i kilkunastu wniosków patentowych.
e-mail: piotr.rieske@celther.com, tel.: 42 681 25 25

Dr Sylwester PIASKOWSKI ukończył Diagnostykę Medyczną na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, gdzie uzyskał także stopień doktora nauk medycznych. Współtworzył biotechnologiczny start-up Celther Polska, gdzie obecnie pełni stanowisko Dyrektora Produkcji. Pracuje również w Zakładzie Biologii Nowotworów na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Dr Piaskowski brał udział w komercjalizacji kilkudziesięciu produktów medycznych i biotechnologicznych i był kierownikiem projektów naukowych finansowanych z KBN, NCN i PARP. Jest autorem ponad 35 publikacji naukowych, kilkunastu wniosków patentowych i 2 patentów.
e-mail: sylwester.piaskowski@celther.com, tel.: 42 681 25 25

Aktualności z firm

News from the Companies

Dokończenie ze strony 88

RYNEK

SoftBlue komercjalizuje SenSoft

SoftBlue, grudniowy debiutant na rynku NewConnect, nie zwalnia tempa. Bydgoska spółka podpisała właśnie umowę z kanadyjską firmą – LeenlifePharma International Inc. z siedzibą w Vancouver, na dostawę SenSoftów na tamtejszy rynek. Przedsięwzięcie zakłada wyłączność polskiego urzędu pod warunkiem uzyskania monetizacji na poziomie 6 mln USD w ciągu 2 lat od podpisania kontraktu. Dotychczas, to pierwsza tak poważna obecność bydgoskiej spółki poza kontynentem europejskim. Urządzenie SenSoft pomaga mierzyć warunki, w jakich transponowane są produkty wrażliwe na zmiany temperatury czy poziom wilgotności, takie jak np. żywność lub szczepionki.

Nasze czujniki są w stałej sprzedaży, a ich główni nabywcy to producenci żywności, chemii i leków oraz branża spedycyjna. Dzięki podpisanej dziś umowie SenSoft będzie także dostępny w Ameryce Północnej. Cieszymy się, że produkty SoftBlue zyskują coraz większą popularność nie tylko w Europie, ale także poza jej granicami – tłumaczy Tomasz Kierul, prokurent SoftBlue.

Spółka jest twórcą wielu skomercjalizowanych już projektów m.in. SOFTAR (rozszerzona rzeczywistość), MOVESOFT (systemy zarządzania gestami) czy INVESTPLAN (system koordynowania inwestycji). Prace nad SenSoftem Spółka zakończyła w 2013 r. Bydgoscy naukowcy opracowali go wspólnie z naukowcami Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego w Bydgoszczy. (kk)
(komunikat prasowy SoftBlue, 20.01.2016)

Dokończenie na stronie 98