

# POLIMERY

MIESIĘCZNIK POŚWIĘCONY CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

PIOTR LULIŃSKI

Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Wydział Farmaceutyczny  
Katedra i Zakład Chemii Organicznej  
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa  
e-mail: piotr.lulinski@wum.edu.pl

## Polimery ze śladem molekularnym w naukach farmaceutycznych

### Cz. I. PODSTAWY PROCESU TWORZENIA ŚŁADU MOLEKULARNEGO. ZASTOSOWANIE W SYNTEZIE LEKÓW I TECHNOLOGII POSTACI LEKU

**Streszczenie** — Artykuł stanowi przegląd literaturowy dotyczący polimerów ze śladem molekularnym. Dzięki zdolności do selektywnej i wielokrotnej adsorpcji określonych molekuł omawiana klasa polimerów znalazła szerokie zastosowanie w medycynie i farmacji. Omówiono podstawy procesu tworzenia śladu molekularnego, możliwości wykorzystania polimerów ze śladem molekularnym w syntezie leków oraz w technologii postaci leku. Druga część artykułu będzie poświęcona zastosowaniu polimerów ze śladem molekularnym w analizie farmaceutycznej.

**Słowa kluczowe:** polimery ze śladem molekularnym, synteza leków, technologia postaci leku, analiza farmaceutyczna.

MOLECULARLY IMPRINTED POLYMERS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES. PART I. THE PRINCIPLES OF MOLECULAR IMPRINTING. APPLICATIONS IN DRUG SYNTHESIS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS

**Summary** — This paper is a review of the literature of studies on molecularly imprinted polymers. The studied polymers have found a wide range of applications in medicine and pharmacy due to their ability for selective and multiple adsorption of specific molecules. The fundamentals of the molecular imprinting process (Fig. 1.), and the possibilities of the application of molecularly imprinted polymers in drug synthesis and delivery systems have been presented. The application of molecularly imprinted polymers in pharmaceutical analysis is also discussed in the second part of the paper.

**Keywords:** molecularly imprinted polymers, drug synthesis, drug delivery systems, pharmaceutical analysis.

W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zainteresowania materiałami optymalnie dostosowanymi

do pełnionych przez nie funkcji. Intensywne poszukiwania nowych, tzw. „inteligentnych” materiałów dotyczą

m.in.: polimerów wrażliwych na bodźce [1, 2] lub polimerów z pamięcią kształtu [3–5].

Materiały polimerowe są obecnie bardzo często wykorzystywane w naukach farmaceutycznych. Związki makrocząsteczkowe znalazły zastosowanie jako nośniki w systemach kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej, jako preparaty krwiozastępcze oraz substancje pomocnicze [6].

Rozpoznanie molekularne związane z komplementarnością potencjałów elektrostatycznych i sterycznych oddziaływujących cząstek determinuje aktywność organizmów żywych, w których makrocząsteczki są tworzone z łańcuchów polipeptydowych i polinukleotydowych. Na drodze drukowania molekularnego polimeru w matrycy polimerowej powstaje ślad molekularny. Procesy zachodzące w ukształtowanych wnękach molekularnych imitują naturalne procesy ustrojowe i naśladują zdolność rozpoznawania naturalnych biocząsteczek.

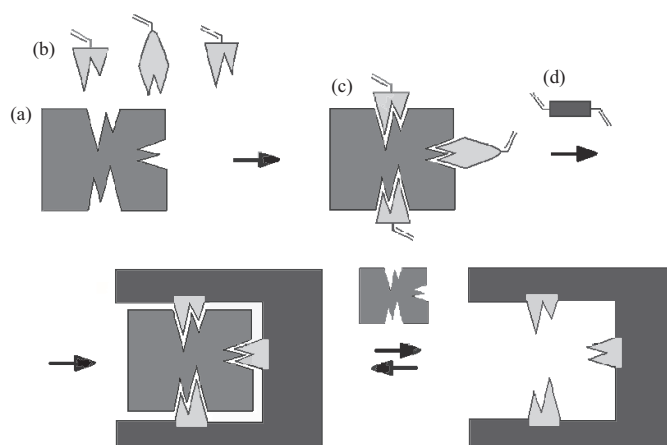
Polimery ze śladem molekularnym stanowią klasę nowoczesnych materiałów charakteryzujących się zdolnością do selektywnej i wielokrotnej adsorpcji określonych cząsteczek, dużą wytrzymałością mechaniczną, trwałością termiczną i chemiczną a w wielu przypadkach można je otrzymać względnie prostą i niedrogą metodą.

Koncepcję syntezy polimerów ze śladem molekularnym przedstawili, na początku lat 70. XX w. Wulff i współpracownicy [7]. W ciągu następnych dwóch dekad badania tego procesu rozwijały się dość intensywnie, skupiając się głównie na wyjaśnieniu podstaw zjawiska [8–10]. Wraz z postępem w dziedzinie technik analitycznych, w tym ekstrakcji do fazy stałej, i poszukiwaniem nowych materiałów cechujących się lepszymi parametrami rozdzielności związków, szczególną uwagę zwrócono na polimery ze śladem molekularnym [11]. Obecnie zainteresowanie tą klasą polimerów jest olbrzymie. Świadczy o tym kilkaset artykułów publikowanych rocznie w renomowanych czasopiśmie naukowych. Obszerna jest również literatura przeglądowa [12–19] i monograficzna [20, 21] oraz literatura patentowa [22–28].

#### PODSTAWY PROCESU TWORZENIA ŚŁADU MOLEKULARNEGO

Synteza polimeru ze śladem molekularnym przebiega w trzech zasadniczych etapach (rys. 1). Pierwszy etap obejmuje wytworzenie stabilnej struktury prepolimeryzacyjnej pomiędzy cząsteczką tworzącą ślad (wzorcem) a monomerem funkcyjnym. Drugi etap stanowi reakcja polimeryzacji przebiegająca najczęściej w obecności czynników sieciujących. Ostatni etap polega na usunięciu wzorca z matrycy polimerowej [12].

W celu oceny jakości polimeru ze śladem molekularnym oraz zdolności do selektywnej adsorpcji wzorca, przeprowadza się syntezę polimeru kontrolnego a następnie poddaje się analizie oba złoża (najczęściej z zastosowaniem technik chromatograficznych). Synteza polimeru ze śladem molekularnym i polimeru kontrolnego

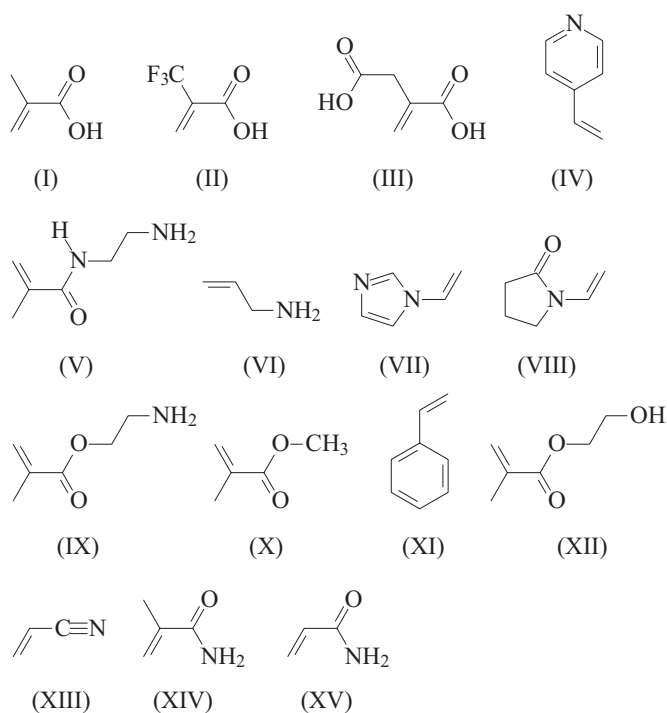


Rys. 1. Schemat przedstawiający etapy procesu tworzenia śladu molekularnego, (a) wzorec, (b) monomery funkcyjne, (c) kompleks prepolimeryzacyjny, (d) czynnik sieciujący  
Fig. 1. Schematic presentation of the imprinting process, (a) template, (b) functional monomers, (c) prepolymerization complex, (d) cross-linker

przebiega w identyczny sposób jednakże w syntezie polimeru kontrolnego nie uczestniczy wzorec [19].

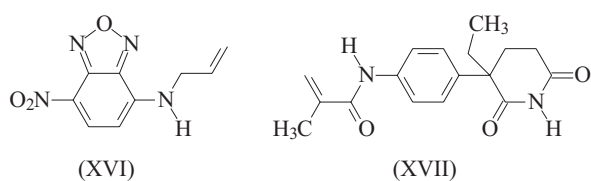
W przypadku tworzenia śladu molekularnego wzorec powinien zawierać określone elementy strukturalne (np. grupy funkcyjne) oddziałujące z monomerami funkcyjnymi. Istotna jest również budowa przestrzenna związku [18].

Struktura wzorca determinuje wybór monomeru funkcyjnego. Krytycznym etapem syntezy polimeru ze śladem molekularnym jest uzyskanie trwałej struktury prepolimeryzacyjnej. Istnieją dwie strategie otrzymywania takiej struktury. Pierwsza zakłada przeprowadzenie reakcji chemicznej pomiędzy wzorcem a wybranym monomerem funkcyjnym, w wyniku której tworzą się wiązania kowalencyjne i powstaje związek chemiczny z udziałem wiązań nienasyconych, ulegający następnie polimeryzacji. Zaletami tej strategii jest duża stabilność powstałej struktury prepolimeryzacyjnej oraz możliwość doboru różnych warunków reakcji polimeryzacji, wadami zaś są ograniczona stosowalność w stosunku do wielu wzorców oraz długotrwały proces usuwania wzorca z matrycy polimeru, związany najczęściej z reakcją hydrolizy wiązań znajdujących się pomiędzy wzorcem a monomerem funkcyjnym. Druga strategia zakłada powstanie prepolimeryzacyjnego kompleksu, w wyniku wytworzenia pomiędzy wzorcem a monomerem funkcyjnym różnego rodzaju oddziaływań niekowalencyjnych. Korzystne w tej strategii są: szybkość powstawania kompleksu, możliwość współistnienia różnych typów oddziaływań niekowalencyjnych oraz łatwe usuwanie wzorca. Podstawową wadą natomiast jest ograniczona stabilność prepolimeryzacyjnego kompleksu, na którą dodatkowo mogą wpływać: obecność innych reagentów i warunki reakcji polimeryzacji [15]. W zależności od właściwości fizykochemicznych wzorca dobiera się



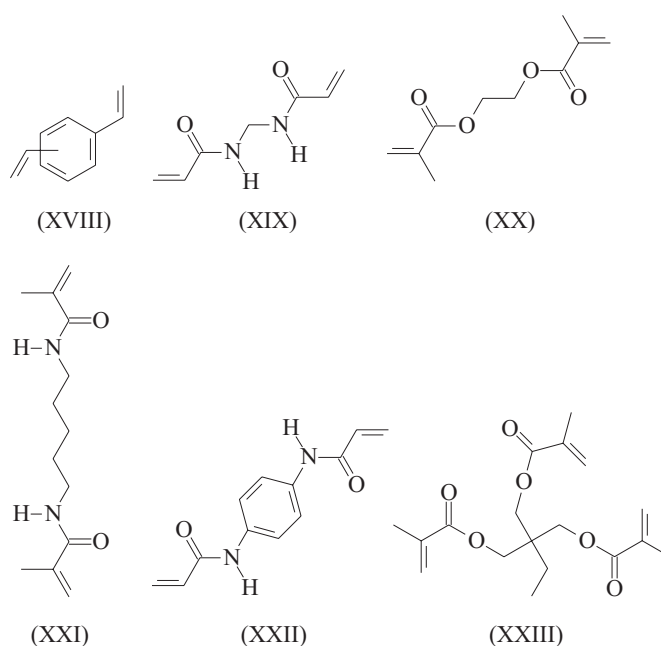
odpowiednie monomery funkcyjne. Najczęściej stosowanymi monomerami funkcyjnymi są: kwas metakrylowy [wzór (I)], kwas 2-(trifluorometylo)akrylowy (II), kwas itakonowy (III), 4-winylopirydyna (IV), *N*-(2-aminoetylo)metakryloamid (V), alliloamina (VI), 1-winyloimidazol (VII), *N*-winylo-2-pirolidon (VIII), metakrylan 2-aminoetylu (IX), metakrylan metylu (X), styren (XI), metakrylan 2-hydroksyetylu (XII), akrylonitryl (XIII), metakryloamid (XIV), akryloamid (XV) [29].

W niektórych przypadkach na drodze syntezy otrzymuje się monomery, które nie są produktami handlowymi, a rozmieszczenie w nich grup funkcyjnych odpowiada wdrukowanej cząsteczce. Lavignac



i współpr. [30] uzyskali 4-(3-aminopropyleno)-7-nitrobenzofurazan (XVI), natomiast Matsui i współpr. [31] jako monomer zastosowali *N*-4-(3-etylo-2,6-piperidynodion-3-yl)fenylometakryloamid (XVII). Niektóre z monomerów funkcyjnych wykorzystywanych w procesie tworzenia śladu molekularnego mają właściwości fluorescencyjne i są używane, m.in. w oznaczaniu nukleotydów [32–37].

Dobór odpowiednich czynników sieciujących zapewnia stabilność i trwałość powstałej w matrycy wnęki [15, 29]. Najczęściej stosowane czynniki sieciujące to: diwinylobenzen [wzór (XVIII)], *N,N'*-metylenobisakryloamid (XIX), dimetakrylan glikolu etylenowego (XX), *N,N'*-pentametylenobismetakryloamid (XXI), *N,N'*-1,4-fenyle-

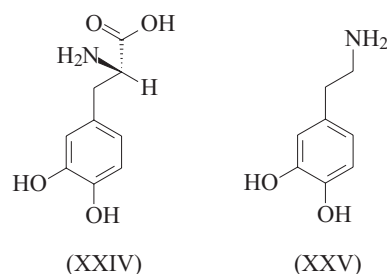


nobisakryloamid (XXII), trimetakrylan 2-etylo-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diolu (XXIII) [29].

W zależności od przeznaczenia wytwarzanego polimeru wykorzystuje się różne techniki polimeryzacyjne, np.: polimeryzację w roztworze, w dyspersji lub emulsyjną [19, 38, 39]. Materiał ze śladem molekularnym występuje w różnorodnej postaci, np.: regularnych mikro- lub nanosfer, formowanych i mikrofabrykowanych struktur, modyfikowanych lub szczepionych na powierzchni ziaren oraz membran [38, 40, 41].

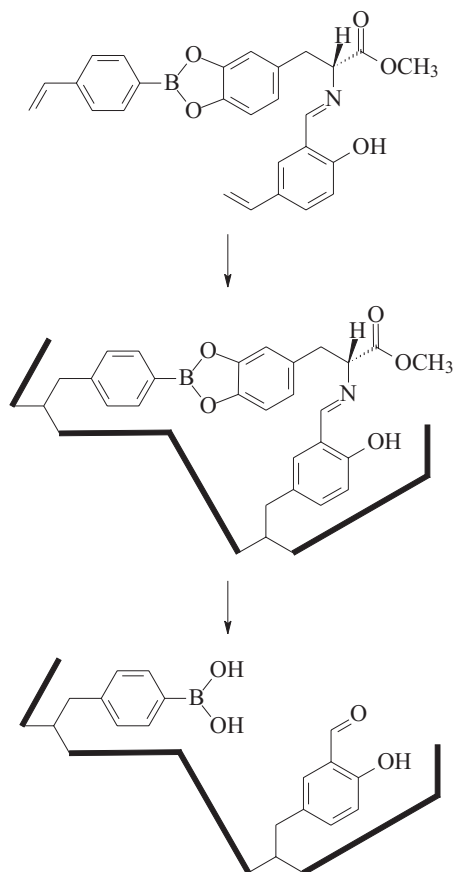
## ZASTOSOWANIE W SYNTEZIE LEKÓW

Polimery ze śladem molekularnym wykorzystuje się w syntezie organicznej (w tym w syntezie leków) jako element wspomagający syntezę danego związku (tzw. mikroreaktor), element zabezpieczający grupę funkcyjną, bądź jako fazę stacjonarną izolującą główny produkt syntezy [42]. Polimery ze śladem molekularnym znalazły ponadto zastosowanie w katalizie chemicznej [43, 44].



Jednym z przykładów użycia polimerów ze śladem molekularnym w syntezie substancji leczniczej jest, przedstawiona przez Wulffa i współpr. [45], synteza 3,4-dihydroksyfenyloalaniny [L-DOPA, wzór (XXIV)]. Jest to związek endogeny, wytwarzany w organizmie z tyrozyny, a zarazem bezpośredni prekursor dopaminy

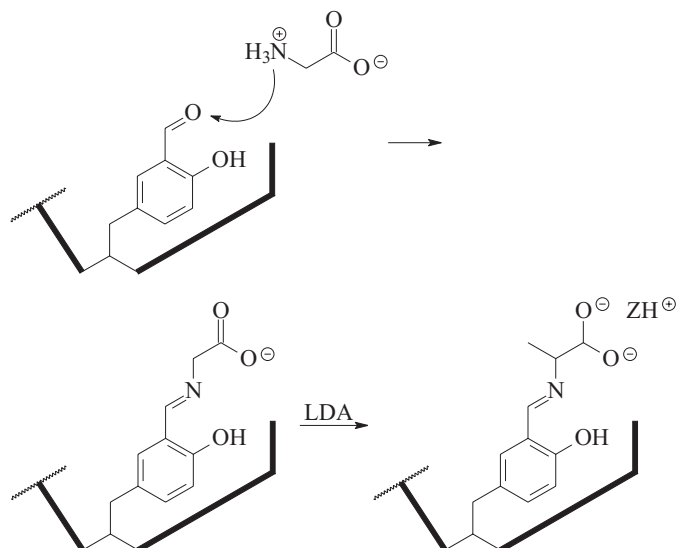
[wzór (XXV)]. Leki zawierające L-DOPA stosuje się w leczeniu chorób związanych z niedoborem dopaminy (np. w chorobie Parkinsona). W przeciwieństwie do dopaminy, L-DOPA przenika przez barierę krew-mózg, a we krwi pod wpływem odpowiednich enzymów jest metabolizowana do dopaminy.



Schemat A. Tworzenie — przy użyciu polimeru ze śladem molekularnym — wnęki molekularnej w matrycy polimeru, poprzedzające syntezę 3,4-dihydroksyfenyloalaniny  
Scheme A. Formation of molecular cavity in the polymer matrix prior to the synthesis of 3,4-dihydroxyphenylalanine supported by molecularly imprinted polymer

W omawianej syntezie ester metylowy 3,4-dihydroksyfenyloalaniny (wzorzec) tworzy wiązania estrowe (fragment katecholowy) i iminowe (fragment aminokwasowy) z odpowiednimi monomerami funkcyjnymi: dihydroksy-4-styryloboranem i aldehydem 4-winylosalicylowym. W procesie polimeryzacji powstaje ślad molekularny zawierający dwa miejsca wiążące. Po hydrolizie wiązań chemicznych wzorzec jest następnie usuwany, a we wnęce pozostają odpowiednio zorientowane grupy funkcyjne (schemat A).

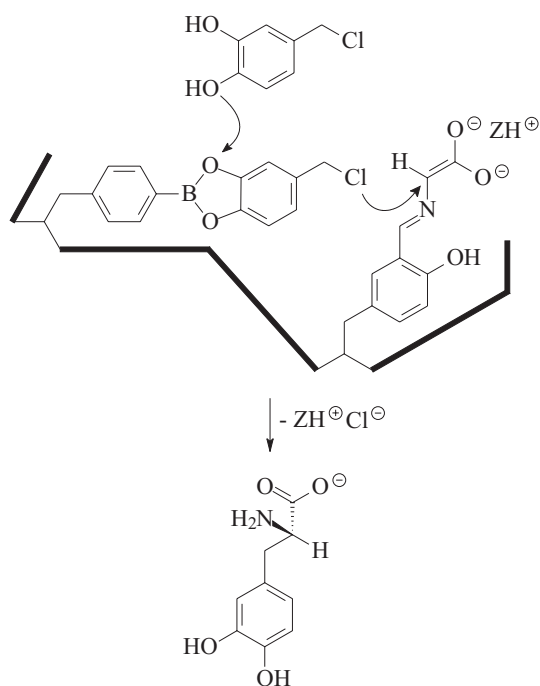
Do wnęki wprowadzona jest glicyna, która reaguje z grupą formylową tworząc odpowiednią zasadę Schiffa. Pod wpływem silnej zasady jaką jest LDA — diizopropylamid litu, następuje redukcja wiązania podwójnego



Schemat B. Wprowadzenie cząsteczki glicyny do wnęki molekularnej i kolejne etapy syntezy 3,4-dihydroksyfenyloalaniny  
Scheme B. Introduction of glycine into the molecular cavity and successive steps in the synthesis of 3,4-dihydroxyphenylalanine

w obrębie cząsteczki glicyny (schemat B, zasada oznaczona jako Z jest akceptorem protonu  $H^+$ ).

Kolejnym etapem jest wprowadzenie chlorku 3,4-dihydroksybenzylu do krańca zawierającego reszty hydroksylowe przy atomie boru i utworzenie wiązań estrowych. Dzięki przestrzennej orientacji pochodzących od

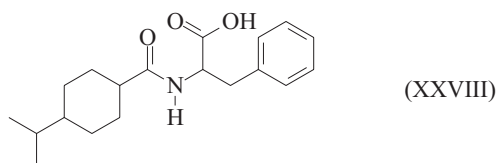
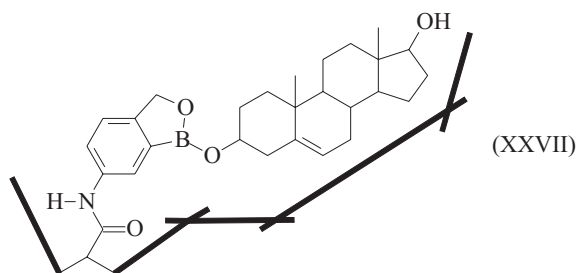
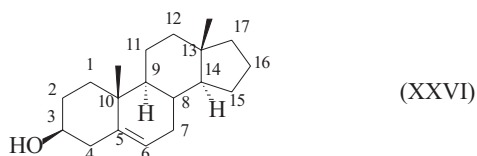


Schemat C. Ostatni etap syntezy 3,4-dihydroksyfenyloalaniny przy użyciu polimeru ze śladem molekularnym  
Scheme C. Final stage of the synthesis of 3,4-dihydroxyphenylalanine supported by molecularly imprinted polymer



monomerów grup funkcyjnych odpowiednie fragmenty wprowadzonych cząsteczek nienasyconej pochodnej glicyny i chlorku 3,4-dihydroksybenzylu znajdują się blisko siebie co ułatwia zajście reakcji addycji i powstanie pożądanego związku. W wyniku hydrolizy produkt jest usuwany z wnęki (schemat C). Wydajność syntezy jest dobra, jednak ograniczeniem w procesie jest mała stabilność halogenków 3,4-dihydroksybenzylowych.

Zastosowanie polimerów ze śladem molekularnym jako elementów zabezpieczających grupy funkcyjne zostało omówione przez Alexandra i współpr. [46] na przykładzie syntezy steroidowych układów androst-5-eno-3 $\beta$ -olu [wzór (XXVI)]. Po usunięciu tego związku z matrycy i wprowadzeniu innej pochodnej androstenu, adrost-5-eno-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diolu grupa hydroksylowa w pozycji 3 (XXVII) uległa zablokowaniu, a to umożliwia przebieg reakcji acylowania na atomie tlenu grupy hydroksylowej w pozycji 17.



Yin i współpr. [47] wykorzystali z kolei enancjoselektywność polimerów ze śladem molekularnym w rozdziale produktów syntezy nateglinidu (XXVIII).

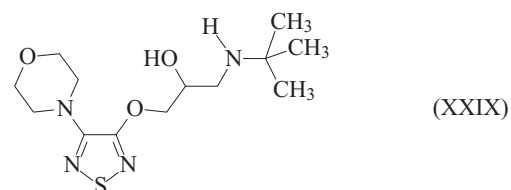
Nateglinid to substancja lecznicza stosowana w leczeniu cukrzycy insulinoniezależnej, stymulująca trzustkę do szybszego wytwarzania insuliny. Istotną trudnością w syntezy jest brak enancjoselektywności — produktem reakcji jest racemat. Aktywność farmakologiczna enancjomeru D- jest natomiast znacznie większa niż enancjomeru L-. Do obniżenia poziomu glukozy we krwi o 20 % potrzeba 1,6 mg/kg masy ciała enancjomeru D- i blisko 100 mg/kg enancjomeru L-. Autorzy [47] zaproponowali syntezę polimeru ze śladem molekularnym enancjomeru

D-, a otrzymany polimer wykorzystali do enancjoselektywnego rozdziału produktów na kolumnach i izolacji pożądanego enancjomeru.

#### ZASTOSOWANIE W TECHNOLOGII POSTACI LEKU

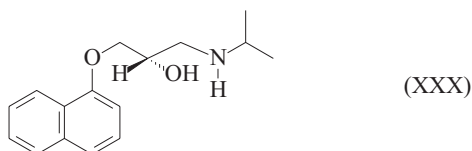
W ciągu ostatnich kilku lat wzrosło zainteresowanie możliwością zastosowania w technologii postaci leku [48, 49] polimerów ze śladem molekularnym jako nośników umożliwiających zoptymalizowane dostarczanie wybranych substancji leczniczych. Określona substancja lecznicza jest wprowadzana do matrycy polimerowej we wnęki powstałe w procesie tworzenia śladu molekularnego. Oddziaływania pomiędzy związkiem a matrycą modyfikują profil uwalniania, wydłużając go, w efekcie lek jest dostarczany w sposób ciągły w określonym czasie. Taki kontrolowany profil uwalniania jest szczególnie cenny w przypadku leków charakteryzujących się wąskim indeksem terapeutycznym, czyli niewielką różnicą pomiędzy dawką terapeutyczną a toksyczną.

Wiele substancji leczniczych to związki zawierające centrum chiralne, bardzo często też jeden ze stereoisomerów wykazuje silniejszy efekt terapeutyczny. Dzięki enancjoselektywności materiałów ze śladem molekularnym istnieje możliwość dostarczania do organizmu konkretnego stereoisomeru substancji leczniczej. Ważnym zagadnieniem jest uzyskanie odpowiedniej postaci polimeru ze śladem molekularnym oraz zapewnienie biokompatybilności matrycy polimerowej [50]. Dotychczas badano uwalnianie substancji leczniczych z różnych postaci polimerów, m.in.: z hydrożeli, nanoziaren szczepionych na mikrosferach lub z kompozytowych membran celulozowych modyfikowanych na powierzchni polimerem ze śladem molekularnym [51–53]. Hiratani i współpr. [51, 54, 55] zsyntezowali polimer ze śladem molekularnym tymololu [wzór (XXIX)], związku obniżającego wewnątrzczaszkowe ciśnienie krwi.



We wstępnej fazie badań autorzy ci określili przydatność polimerów otrzymanych z różnych monomerów funkcyjnych, m.in.: kwasu metakrylowego, metakrylanu 2-hydroksyetylu, *N,N'*-dimetyloakryloamidu oraz *N,N'*-dietyloakryloamidu. Największą zdolnością do adsorpcji charakteryzowała się matryca polimerowa stanowiąca kopolimer kwasu metakrylowego, *N,N'*-dietyloakryloamidu i dimetakrylanu glikolu etylenowego, pełniącego funkcję czynnika sieciującego. Autorzy zbadali również wpływ istotnej zmiennej, tj. ilości czynnika sieciującego w całkowitej masie kopolimeru na pojem-

ność adsorpcyjną polimeru i profil uwalniania leku. W optymalnym przypadku udział dimetakrylanu glikolu etylenowego w kopolimerze wynosił 8,5 %. Polimer w postaci hydrożelu stanowił soczewkę kontaktową, zdolną do uwalniania leku do worka spojówkowego. Przeprowadzone na królikach badania *in vivo* wykazały, że profil uwalniania tymololu z uzyskanej soczewki kontaktowej był znacznie lepszy niż w przypadku aplikacji kropli ocznych zawierających różne dawki tymololu. Stężenie kropli ocznych niezbędne do zapewnienia pożądanego efektu terapeutycznego utrzymywało się przez 30 min, zaś w przypadku badanego hydrożelu uległo wydłużeniu do 90 min. Alvarez-Lorenzo i współpr. [56] w podobny sposób wytworzyli soczewki kontaktowe uwalniające antybiotyk norfloksacyne. Bodhibukkana i współpr. [53] otrzymali natomiast polimer ze śladem molekularnym *S*-propranololu [wzór (XXX)], który następnie wykorzystali w transdermalnym, enancjoselektywnym systemie terapeutycznym.



Zastosowany w systemie terapeutycznym materiał był kompozytem składającym się z membrany celulozowej pokrytej warstwą polimeru ze śladem molekularnym. Polimer uzyskano w wyniku wolnorodnikowej polimeryzacji kwasu metakrylowego i dimetakrylanu glikolu etylenowego w obecności DMF jako rozpuszczalnika i *S*-propranololu jako wzorca. Propranolol jest nieselektywnym antagonistą receptora  $\beta$ -adrenergicznego, stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Powszechnie używaną postacią farmaceutyczną są tabletki, jednak wadą doustnej drogi podania leku jest mała biodostępność związana z niewielką wchłanianością i wyraźnym efektem pierwszego przejścia, czyli przemianami metabolicznymi w wątrobie. W znanych obecnie systemach transdermalnych dostarczających do organizmu propranolol wykorzystuje się pochodną tego związku będącą prolekiem. Prolek przenika przez skórę i ulega przekształceniu w substancję leczniczą w organizmie, jednakże proces ten nie jest stereoselektywny. Ponieważ *S*-enancjomer propranololu wykazuje 100–130 razy silniejszy efekt terapeutyczny niż *R*-enancjomer, opracowany transdermalny system terapeutyczny dzięki stereoselektywności polimeru ze śladem molekularnym jest korzystny, gdyż zapewnia dostarczenie do organizmu wyłącznie *S*-enancjomeru.

Prowadzono również badania nad możliwością wykorzystania polimerów ze śladem molekularnym jako nośników pozwalających na zoptymalizowane dostarczanie innych substancji leczniczych, np.: rozszerzających naczynia krwionośne [57], przeciwnowotworowych [58, 59] lub przeciwzapalnych [60]. Wyniki tych

prac nie obejmują badań *in vivo*, jednak duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem polimerów ze śladem molekularnym w dostarczaniu do organizmu różnych grup leków.

## PODSUMOWANIE

Dzięki stereoselektywności oraz określonym właściwościom fizykochemicznym polimery ze śladem molekularnym mogą być wykorzystane w syntezie leków oraz w technologii postaci leku. Jednym z wyzwań stanowiących potencjalne zastosowanie polimerów ze śladem molekularnym jako nośników substancji leczniczych jest możliwość zlokalizowanego uwalniania na drodze rozpoznania określonych obszarów (receptorów) w błonie komórkowej, związania się z nimi i uwalniania substancji leczniczej, a nawet przenoszenia leku do wnętrza komórki.

## LITERATURA

- [1] Utrata-Wesołek A., Trzebicka B., Dworak A.: *Polimery* 2008, **53**, 717. [2] Utrata-Wesołek A., Trzebicka B., Dworak A.: *Polimery* 2009, **54**, 334. [3] Ukielski R., Sobecki P. P.: *Polimery* 2008, **53**, 791. [4] Wojciechowski S.: *Inż. Mater.* 2004, **25**, 59. [5] Boczkowska A.: *Inż. Mater.* 2004, **25**, 72. [6] Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejowski W. L., Kuźmicz R.: *Polimery* 2007, **52**, 411. [7] Wulff G., Sarhan A.: *Angew. Chem.* 1972, **84**, 364. [8] Wulff G., Sarhan A., Zibrocki K.: *Tetrahedron Lett.* 1973, **44**, 4329. [9] Wulff G., Heide B., Helfmeier G.: *J. Am. Chem. Soc.* 1986, **108**, 1089. [10] Shea K. J., Sasaki D. Y.: *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**, 3442. [11] Sellergren B.: *J. Chromatogr. A* 2001, **906**, 227. [12] Wulff G.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, **34**, 1812. [13] Haupt K., Mosbach K.: *Chem. Rev.* 2000, **100**, 2495. [14] Wulff G.: *Chem. Rev.* 2002, **102**, 1. [15] Mayes A. G., Whitcombe M. J.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005, **57**, 1742. [16] Alexander C., Andersson H. S., Andersson L. I., Ansell R. J., Kirsch N., Nicholls I. A., O'Mahony J.: *J. Mol. Recognit.* 2006, **19**, 106. [17] Tamayo F. G., Turiel E., Martin-Esteban A.: *J. Chromatogr. A* 2007, **1152**, 32. [18] Pichon V.: *J. Chromatogr. A* 2007, **1152**, 41. [19] Pichon V., Chapuis-Hugon F.: *Anal. Chim. Acta* 2008, **622**, 48. [20] Komiyama M., Takeuchi T., Mukawa T., Asanuma H.: „Molecular Imprinting: From Fundamentals to Applications”, Wiley-VCH, Weinheim 2003. [21] Piletsky S., Turner A.: „Molecular Imprinting of Polymers”, Landes-Bioscience, Georgetown 2006. [22] *Pat. USA* 4 111 863 (1978). [23] *Pat. USA* 4 415 665 (1983). [24] *Pat. WO* 94/14835 (1994). [25] *Pat. USA* 5 630 978 (1997). [26] *Pat. EU* 0 982 591 (2000). [27] *Pat. USA* 6 852 818 (2005). [28] *Pat. USA* 6 870 021 (2005). [29] Cormack P. A. G., Zurutuza-Elorza A.: *J. Chromatogr. B* 2004, **804**, 173. [30] Lavignac N., Allender C., Brain K. R.: *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 3625. [31] Matsui J., Kubo H., Takeuchi T.: *Anal. Sci.* 1998, **14**, 699. [32] Turkewitsch P., Wandelt B., Darling G. D.,

- Powells W. S.: *Anal. Chem.* 1998, **70**, 2025. [33] Wandelt B., Turkewitsch P., Wysocki S., Darling G. D.: *Polymer* 2002, **43**, 2777. [34] Wandelt B., Mielniczak A., Cywiński P.: *Biosens. Bioelectron.* 2004, **20**, 1031. [35] Cywiński P., Sadowska M., Danel A., Buma W. J., Brouwer A. M., Wandelt B.: *J. Appl. Polym. Sci.* 2007, **105**, 229. [36] Sadowska M., Wandelt B.: *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2008, **486**, 203. [37] Wandelt B., Sadowska M., Cywiński P., Hachulka K.: *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2008, **486**, 257. [38] Rimmer S.: *Chromatographia* 1998, **46**, 470. [39] Perez-Moral N., Mayes A. G.: *Anal. Chim. Acta* 2004, **504**, 15. [40] Perez-Moral N., Mayes A. G.: *Bioseparation* 2002, **10**, 287.
- [41] Yan M., Kapua A.: *Anal. Chim. Acta* 2001, **435**, 163. [42] Alexander C., Davidson L., Hayes W.: *Tetrahedron* 2003, **59**, 2025. [43] Motherwell W. B., Bingham M. J., Six Y.: *Tetrahedron* 2001, **57**, 4663. [44] Ramsröm O., Mosbach K.: *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1999, **3**, 759. [45] Wulff G., Vietmeier J.: *Die Makromol. Chem.* 1989, **190**, 1717. [46] Alexander C., Smith C. R., Whitcombe M. J., Vulfson E. N.: *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**, 6640. [47] Yin J., Yang G., Chen Y.: *J. Chromatogr. A* 2005, **1090**, 68. [48] Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A.: *J. Chromatogr. B* 2004, **804**, 231. [49] Cunliffe D., Kirby A., Alexander C.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005, **57**, 1836. [50] Venkatesh S., Saha J., Pass S., Byrne M. E.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, **69**, 852.
- [51] Hiratani H., Alvarez-Lorenzo C.: *J. Control. Release* 2002, **83**, 223. [52] Jantarat C., Tangthong N., Songkro S., Martin G. P., Suedee R.: *Int. J. Pharm.* 2008, **349**, 212. [53] Bodhibukkana C., Srichana T., Kaewnopparat S., Tangthong N., Bouking P., Martin G. P., Suedee R.: *J. Control. Release* 2006, **113**, 43. [54] Hiratani H., Alvarez-Lorenzo C.: *Biomaterials* 2004, **25**, 1105. [55] Hiratani H., Fujiwara A., Tamiya Y., Mizutani Y., Alvarez-Lorenzo C.: *Biomaterials* 2005, **26**, 1293. [56] Alvarez-Lorenzo C., Yanez F., Barreiro-Iglesias R., Concheiro A.: *J. Control. Release* 2006, **113**, 236. [57] Luliński P., Maciejewska D.: *Molecules* 2009, **14**, 2212. [58] Puoci F., Iemma F., Cirillo G., Picci N., Matricardi P., Alhaique F.: *Molecules* 2007, **12**, 805. [59] Singh B., Chauhan N.: *Acta Biomaterialia* 2008, **4**, 1244. [60] Sumi V. S., Kala R., Praveen R. S., Rao T. P.: *Int. J. Pharm.* 2008, **349**, 30.

Otrzymano 10 IX 2009 r.

## W kolejnym zeszycie ukaza się m.in. następujące artykuły:

- P. Luliński — Polimery ze śladem molekularnym w naukach farmaceutycznych. Cz. II. Zastosowanie w analizie farmaceutycznej
- D. Ociński, E. Kociotek-Balawejder — Zastosowanie polimerów chelatujących do usuwania z wód związków arsenu
- P. Jankowski, M. Kędziński — Polistyren o ograniczonej palności otrzymywany metodą polimeryzacji suspensyjnej w obecności bezhalogenowych dodatków
- J. Brzeska, P. Dacko, H. Janeczek, M. Kowalczyk, H. Janik, M. Rutkowska — Wpływ syntetycznego polihydroksymaślanu na wybrane właściwości nowych, otrzymanych z jego udziałem, poliuretanów do zastosowań medycznych. Cz. II. Poliuretany z cykloalifatycznym diizocyjaniem w segmencie sztywnym
- B. Nowak, J. Pająk, S. Łabużek, G. Rymarz, E. Talik — Biodegradacja poli(tereftalanu etyleny) modyfikowanego poliestrem „Bionolle®” wywołana przez *Penicillium funiculosum* (j. ang.)
- K. Wilczyński, A. Nastaj, A. Lewandowski, K. J. Wilczyński — Modelowanie przepływu tworzyw w procesie wytłaczania dwuślimakowego przeciwbieżnego. Cz. II. Badania symulacyjne i doświadczalne — weryfikacja modelu
- R. Steller, J. Iwko — Modelowanie procesu uplastyczniania polimerów podczas wtryskiwania. Cz. II. Strefa stąpienia
- W. Friesenbichler, I. Duretek, J. Rajganes, S. R. Kumar — Badanie zależności lepkości od ciśnienia w warunkach dużej szybkości ścianania z zastosowaniem nowej reologicznej formy wtryskowej (j. ang.)
- E. Andrzejewska, A. Marcinkowska, K. Wegner — Nanokompozyty otrzymywane metodą fotopolimeryzacji układu monomer metakrylowy/funkcjonalizowany poliedryczny silseskwioksan (j. ang.)