

POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

Synteza biodegradowalnych poliestrów z zastosowaniem katalizatorów i inicjatorów naturalnych

Anna Sawicka¹⁾, Ewa Oledzka^{1), *}, Marcin Sobczak¹⁾, Wacław Kołodziejki²⁾

DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2017.633

Streszczenie: Artykuł stanowi przegląd literatury dotyczącej wykorzystania związków pochodzenia naturalnego i nietoksycznych jako inicjatorów i/lub katalizatorów polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) cyklicznych estrów prowadzącej do otrzymania biodegradowalnych i bioresorbowalnych poliestrów stosowanych w medycynie i farmacji. Dokonano klasyfikacji naturalnych inicjatorów ROP na zawierające funkcyjne grupy aminowe lub hydroksylowe. Opisano również możliwość zastosowania związków naturalnych jako kokatalizatorów ROP oraz naturalnych katalizatorów organicznych tego procesu.

Słowa kluczowe: polimer biodegradowalny, koniugat wielkocząsteczkowy, prolek wielkocząsteczkowy, polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ROP), katalizator, naturalny inicjator.

Synthesis of biodegradable polyesters using natural catalysts and initiators

Abstract: The paper is a review of the literature concerning the application of non-toxic and natural compounds, as initiators and/or catalysts of ring-opening polymerization (ROP) of cyclic esters in the synthesis of biodegradable and bioresorbable polymers for medical and pharmaceutical purposes. The classification of natural ROP initiators as those containing functional amino and hydroxyl groups has been presented. The possibility of using natural compounds as ROP cocatalysts and organocatalysts was also described.

Keywords: biodegradable polymer, macromolecular conjugate, macromolecular prodrug, ring-opening polymerization (ROP), catalyst, natural initiator.

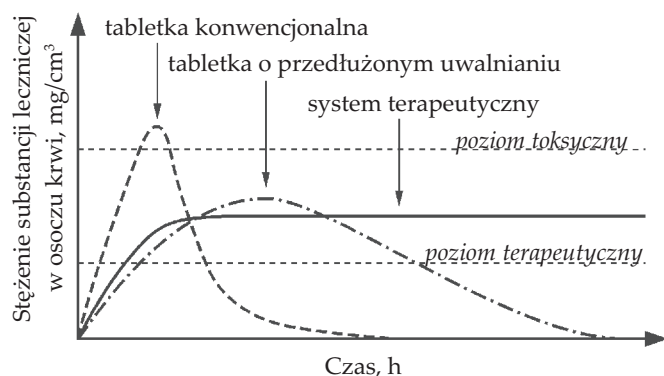
Synteza innowacyjnych substancji farmakologicznie czynnych stanowi niezwykle trudną dziedzinę farmacji.

¹⁾ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa.

²⁾ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa.

^{*} Autor do korespondencji; e-mail: eoledzka@wum.edu.pl

Otrzymanie nowej substancji farmakologicznie aktywnej nie daje gwarancji wprowadzenia jej do lecznictwa. Obecnie na ok. 5000–10 000 opracowywanych substancji leczniczych jedynie jedna, dwie przechodzą pomyślnie wszystkie etapy badań klinicznych, po których mogą być wprowadzone do obrotu farmaceutycznego [1]. W 2015 r. Agencja Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) dopuściła do obrotu zaledwie 45 nowych leków i produktów biologicznych, w tym zupełnie nowatorskie substancje farmakologicznie czynne, a także innowacyjne połączenia znanych już leków [2].



Rys. 1. Profile uwalniania substancji leczniczej z tabletek i z systemu terapeutycznego [8]

Fig. 1. Comparison of the drug release profiles of conventional tablets and therapeutic system [8]

Współczesna farmacja zajmuje się nie tylko syntezą nieznanych dotąd substancji farmakologicznie czynnych. Ogromny postęp w dziedzinie technologii polimerów pozwala otrzymywać nowe postaci leków. Polimery są stosowane jako substancje pomocnicze umożliwiające prawidłowe wytwarzanie określonej postaci leków [np. skrobia, poli(alkohol winylowy), pochodne celulozy itp.] [3], jako substancje farmakologicznie czynne (np. heparyna, metyloceluloza, poliwinylpyrrolidon itp.) [4], czy też środki krwiozastępcze (np. dekstran, pochodne żelatyny) [4]. Coraz częściej są one również wykorzystywane w syntezie proleków (koniugatów) wielkocząsteczkowych, które mogą stanowić materiały implantacyjne lub elementy systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych [3–5].

Koniugat polimer-substancja lecznicza jest postacią leku, w której substancja farmakologicznie czynna jest połączona z nośnikiem polimerowym za pomocą wiązania kowalencyjnego (np. estrowego, amidowego, uretanowego) [6]. Synteza koniugatów wielkocząsteczkowych pozwala na poprawę właściwości farmakokinetycznych leku (kinetyka zerowego rzędu – rys. 1), poprawę jego biodostępności oraz na precyzyjne dostarczenie substancji farmakologicznie czynnej w miejsce docelowego działania. Dodatkowo umożliwia zabezpieczenie niestabilnych lub wrażliwych substancji leczniczych przed ich dezaktywacją [7].

Matryca polimerowa stosowana w syntezie koniugatów powinna być biokompatybilna, biodegradowalna i/lub bioresorbowalna. Użyty polimer powinien się charakteryzować niewielką dyspersyjnością oraz obecnością na powierzchni grup funkcyjnych, umożliwiających przyłączenie substancji leczniczej [9, 10]. Bardzo ważne jest, aby zarówno polimer, jak i jego metabolity były nietoksyczne i nie kumulowały się w organizmie. Z tego względu użycie związków naturalnych jako inicjatorów/katalizatorów w syntezie poliestrów biomedycznych jest niezwykle istotne.

NATURALNE INICJATORY POLIMERYZACJI Z OTWARCIEM PIERŚCIENIA

Proces polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) zalicza się do grupy polimeryzacji łańcuchowych. Jest też jedną z metod otrzymywania polimerów alifatycznych ze związków cyklicznych. W procesie ROP mogą uczestniczyć monomery, takie jak: cykliczne estry, etery,

T a b e l a 1. Wpływ inicjatora procesu ROP na budowę oraz właściwości syntetyzowanych PLLA i PLA, reakcje prowadzone w masie przy stosunku molowym inicjator : monomer 1 : 50

T a b l e 1. Effect of ROP initiator on the structure and properties of synthesized PLLA and PLA, the reactions were performed in bulk, at a molar ratio of initiator to monomer of 1 : 50

Monomer	Inicjator ROP	Katalizator	Warunki reakcji temp., czas	Liczba ramion polimeru	Wydajność %	$\bar{M}_n^a)$	\bar{M}_w/\bar{M}_n	Źródło
LLA	Phe	–	120 °C, 48 h	1	75	2600	1,30	[16]
	Arg	–	160 °C, 48 h	2	79	5800	1,53	[17]
	Cit	–	160 °C, 48 h	2	85	13 000	1,56	[17]
	L-karnityna	Sn(Okt) ₂	120 °C, 24 h	1	32	1900	1,10	[24]
	L-karnityna	Sn(Okt) ₂	140 °C, 24 h	1	57	3600	1,10	[24]
	Ksylitol	Sn(Okt) ₂	130 °C, 5 h	5	b.d.	7000 ^{c)}	1,17	[25]
LA	Ala	–	120 °C, 24 h	1	87	2200	1,60	[16]
	Genisteina	–	140 °C, 48 h	3	83	7200 ^{b)}	1,40	[21]
	CRA	–	130 °C, 48 h	1	98	9000	1,16	[20]
	L-karnityna	Sn(Okt) ₂	140 °C, 24 h	1	53	4200	1,20	[24]

Inicjatory ROP: Ala – L-alanina, Phe – L-fenylalanina, Arg – L-arginina, Cit – L-cytrulina, CRA – octan kreatyniny; b.d. – brak danych;

^{a)} \bar{M}_n wyznaczony za pomocą chromatografii żelowej (GPC); ^{b)} \bar{M}_n wyznaczony za pomocą chromatografii żelowej z detektorem rozpraszania światła laserowego (SEC-MALLS); ^{c)} \bar{M}_n wyznaczony za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR).

ROP initiators: Ala – L-alanine, Phe – L-phenylalanine, Arg – L-arginine, Cit – L-citrulline, CRA – creatinine acetate; b.d. – no data available; ^{a)} \bar{M}_n determined by gel permeation chromatography (GPC); ^{b)} \bar{M}_n determined by size exclusion chromatography with multi-angle laser light scattering (SEC-MALLS); ^{c)} \bar{M}_n determined using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy.

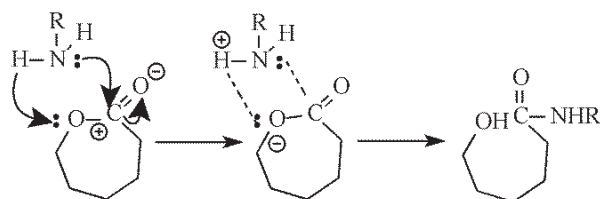
tioetery, laktamy, węglany, amidy, aminy, acetale, siloksy, olefiny i inne związki nienasycone [11]. Taka polimeryzacja może przebiegać według mechanizmu kationowego, anionowego, koordynacyjno-insercyjnego oraz enzymatycznego. Polimery otrzymane w wyniku ROP charakteryzują się dużą czystością, względnie dużym liczbowo średnim ciężarem cząsteczkowym oraz małą dyspersyjnością [11–14].

Zastosowanie naturalnych związków w charakterze inicjatorów ROP jest korzystne i wręcz wymagane ze względu na ich nietoksyczność wobec organizmów żywych. Dodatkowo ułatwiają one proces wytwarzania samej matrycy polimerowej, gdyż eliminują konieczność jej oczyszczania z toksycznych pozostałości po inicjatorach lub katalizatorach metaloorganicznych. Zastosowany w procesie ROP inicjator powinien się charakteryzować właściwościami silnie nukleofilowymi (które zapewnia obecność w cząsteczce np. grup hydroksylowych lub aminowych) [11]. W zależności od rodzaju grupy obecnej w cząsteczce inicjatora proces ROP może być prowadzony w różnej temperaturze: ok. 120 °C w wypadku grup hydroksylowych oraz ok. 150 °C – grup aminowych [15–21]. Rodzaj użytego inicjatora ma również wpływ na wiele istotnych cech syntetyzowanego polimeru, m.in. na jego strukturę i właściwości fizykochemiczne. Od typu inicjatora zależy też budowa otrzymanych poliesterów – liniowa lub rozgałęziona [15–23]. W tabeli 1 przedstawiono wpływ rodzaju inicjatora oraz warunków prowadzenia ROP na budowę, liczbowo średni ciężar cząsteczkowy (\bar{M}_n) oraz dyspersyjność (\bar{M}_w/\bar{M}_n) poli(kwasu L-mlekowego) (PLLA) i poli(*rac*-laktynu) (PLA).

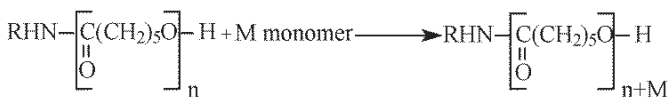
Związki naturalne zawierające grupy aminowe

Aminokwasy to jedne z najczęściej stosowanych naturalnych inicjatorów ROP. Są to związki chemiczne występujące w ludzkim organizmie i stanowiące materiał budulcowy w syntezie peptydów i białek. Uczestniczą także w biosyntezie związków, takich jak: porfiryny, puryny, pirymidyny, mocznik, hormony i neuroprzekazniki [26–30]. Pierwsze badania dotyczące przydatności aminokwasów w syntezie poliesterów prowadził Liu ze współpracownikami [15]. Udowodnili oni, że grupa aminowa aminokwasu efektywnie inicjuje proces ROP poli(ϵ -kapolaktynu) (PCL). W syntezie wykorzystano aminokwasy: L-alaninę, L-prolinę, L-fenylalaninę i L-leucynę. Proces ROP prowadzono w temp. 160 °C, natomiast czas trwania reakcji był uzależniony od stosunku molowego inicjator : monomer. W wypadku, gdy stosunek molowy reagentów wynosił 1 : 30, 1 : 50 i 1 : 100 reakcje prowadzono przez 24 h, a gdy wynosił 1 : 200 – przez 48 h. Zaobserwowano, że wraz ze zwiększającym się stosunkiem molowym inicjator : monomer od 1 : 30 do 1 : 200, zwiększał się średni ciężar cząsteczkowy otrzymanego PCL (w wypadku syntezy PCL inicjowanej L-lizyną od 3900 do 26 800) i zmniejszała się jego dyspersyjność (od 1,68 do 1,50) [15]. Sobczak i współpr. [16] potwierdzili wyniki uzyskane przez Liu, rozszerzyli też

I) Inicjacja



II) Propagacja



Schemat A

badania o kolejne monomery i aminokwasy. W syntezie PLLA, PLA i PCL jako naturalne inicjatory ROP wykorzystali jedenaście różnych aminokwasów endogennych i egzogennych: L-alaninę, L-cysteinę, L-leucynę, L-metioninę, L-fenylalaninę, L-prolinę, L-treoninę, kwas L-asparaginowy, kwas L-glutaminowy, L-histydynę i L-lizynę. Reakcje prowadzili w masie, w temp. 120 °C i 160 °C, przy stosunku molowym inicjator : monomer: 1 : 20, 1 : 50 i 1 : 100. Proces ROP przebiegał w sposób kontrolowany, a średni ciężar cząsteczkowy polimericznych produktów wynosił 2200–3900. Otrzymane związki charakteryzowano za pomocą technik ^1H i ^{13}C NMR oraz spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR), ich średnie ciężary cząsteczkowe wyznaczono na podstawie spektrometrii mas (MALDI-TOF) i chromatografii żelowej (GPC) [16]. Kolejnymi aminokwasami użytymi w charakterze naturalnych inicjatorów w procesie ROP L,L-laktynu (LLA) i ϵ -kapolaktynu (CL) były endogenne L-arginina i L-cytrulina. Reakcje prowadzono w masie w temp. 160 °C, stosując różne stosunki molowe reagentów. Średnie ciężary cząsteczkowe zsyntetyzowanych polimerów, wyznaczone techniką GPC, wynosiły 2700–21 700 w odniesieniu do PCL i 2400–24 500 w odniesieniu do PLLA [17]. Przeprowadzone badania potwierdziły, że L-arginina i L-cytrulina inicjują ROP zgodnie z mechanizmem koordynacyjno-insercyjnym (schemat A) [17]. Na kolejnym etapie prac, po wykonaniu badań biologicznych (testy Microtox®, Spirotox, Umu-Test), otrzymane matryce polimerowe posłużyły jako nośniki prazosyny – substancji leczniczej zaliczanej do grupy leków α_1 -adrenolitycznych, stosowanej m.in. w leczeniu nadciśnienia tętniczego [31].

Kolejnym związkiem zawierającym pierwszorzędowe grupy aminowe, wykorzystanym jako inicjator w procesie ROP LLA, była kreatynina [18]. Kreatynina to produkt rozpadu fosfokreatyny – związku stanowiącego magazyn energii niezbędnej do prawidłowej pracy mięśni. Kreatynina to także ważny wskaźnik diagnostyczny, służący do oceny pracy nerek [26]. Proces ROP prowadzono w masie, w warunkach różnej temperatury (120–180 °C). Stwierdzono, że wartość 160 °C jest optymalna. Polimeryczne produkty (PLLA) o średnim ciężarze cząsteczkowym ok. 15 600 i dyspersyjności wynoszącej 1,28 otrzy-

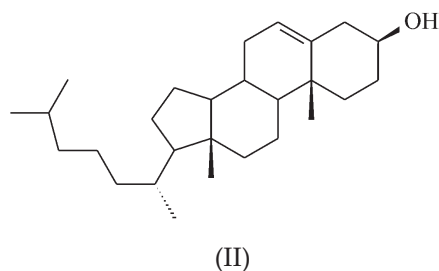
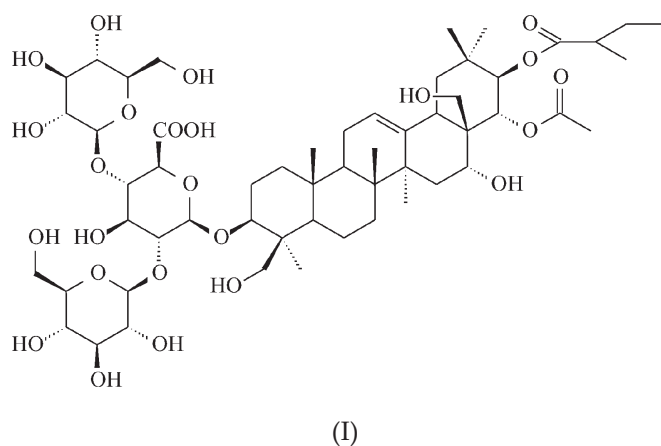
mano w tej temperaturze z wydajnością ok. 97 %. Reakcje ROP przeprowadzono również w obecności poli(tlenku etylenu) jako koinicjatora procesu, w celu uzyskania produktów polimerycznych zakończonych dwiema funkcyjnymi grupami hydroksylowymi [19]. W charakterze inicjatorów ROP LA i LLA wykorzystano także pochodne kreatyniny – octan (CRA) i glikolan (CRG) [20].

Związki naturalne zawierające grupy hydroksylowe

Nasz zespół przeprowadził syntezę biodegradowalnej matrycy polimerowej z wykorzystaniem genisteiny jako naturalnego inicjatora ROP [21]. Genisteina to izoflawon występujący w roślinach z rodziny *Fabaceae*, m.in. w nasionach soi. Jest też tzw. fitoestrogenem, gdyż wykazuje działanie podobne do działania naturalnego estrogenu, charakteryzuje się również właściwościami przeciwnowotworowymi i antyoksydacyjnymi [32]. Genisteinę wykorzystano jako inicjator w homopolimeryzacji LLA oraz jako koinicjator w kopolimeryzacji LLA i CL. Reakcje homopolimeryzacji prowadzono w temp. 140 °C w różnych stosunkach molowych inicjator : monomer; 1 : 25, 1 : 50, 1 : 75. Średnie ciężary cząsteczkowe uzyskanego PLLA wynosiły 5500–9100. Udowodniono, że w procesie ROP wszystkie grupy hydroksylowe genisteiny były aktywne [21].

Oledzka i współpr. [22] zastosowali w procesie ROP saponinę triterpenową – β -escynę (I) – mieszaninę saponin występującą w nasionach kasztanowca zwyczajnego (*Aesculus hippocastanum* z rodziny *Hippocastanaceae*). β -Escyna wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwobrzękowe, zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych i poprawia ich elastyczność [32, 33]. Głównym celem badań było otrzymanie kopolimeru poli(laktyd-co-glikolid) (PLGA), a pierwszym etapem tej syntezy była homopolimeryzacja LA inicjowana β -escyną. Otrzymano dwunastoramienny kopolimer gwiazdzisty, który po potwierdzeniu braku cytotoksyczności i genotoksyczności (testy Microtox®, Spirotox, Umu-Test), wykorzystano jako nośnik alprenololu – substancji leczniczej blokującej receptory β [22].

Cholesterol (Chol) [wzór (II)], sterol będący substratem do syntezy innych związków steroidowych w organizmie człowieka, również wykorzystano jako naturalny

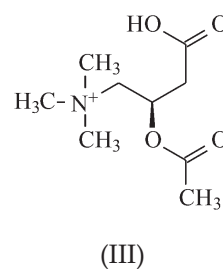


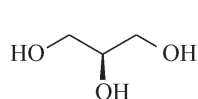
inicjator w procesie ROP węglanu 2,2-dimetylotrimetyleny (DTC) [23]. Chol to ważny składnik błon komórkowych i lipoprotein w surowicy krwi, powstają z niego przede wszystkim kwasy żółciowe, hormony nadnerczy, a także hormony płciowe [26, 34]. Reakcje ROP DTC prowadzono przez 8 h w temp. 150 °C, stosując stosunki molowe inicjator : monomer od 1 : 4 do 1 : 80. Polimeryczne produkty o średnim ciężarze cząsteczkowym rzędu 1700–10 800 otrzymano z wydajnością ok. 70 % [23].

NATURALNE KOINICJATORY ROP

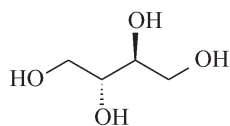
Zespół pod kierownictwem Bednarek [35] przeprowadził reakcje ROP LLA w obecności aminokwasów: D-alaniny, D-kwasu glutaminowego i D-tryptofanu jako inicjatorów oraz kwasu trifluorometanosulfonowego (kwas triflowy) jako katalizatora procesu [35]. Potwierdzono zdolność aminokwasów do samodzielnego inicjowania ROP [15–17, 31], jednak dodatek kwasu triflowego zwiększył stopień konwersji LLA – w wypadku PLLA inicjowanego D-alaniną dodatek kwasu triflowego (0,4 w stosunku do ilości użytego w syntezie aminokwasu) powodował zwiększenie stopnia konwersji z 24 do 52 % (obie reakcje prowadzono przez 24 h). Kwas triflowy przyspieszał proces, ponadto stanowił doskonale medium reakcyjne. Homogenizacja mieszaniny wpłynęła na efektywność procesu inicjowania ROP oraz zapewniła możliwość sterowania przebiegiem polimeryzacji. Dodatkową zaletą zastosowania kwasu triflowego jako katalizatora procesu było łatwe oczyszczenie otrzymanego PLLA z katalitycznych pozostałości, co może umożliwić w przyszłości wykorzystanie produktu do celów biomedycznych. Autorzy badań udowodnili, że inicjowany aminokwasami proces ROP w obecności kwasu triflowego przebiegał zgodnie z mechanizmem kationowym [35].

Sobczak zastosował L-karnitynę (III) jako koinicjator w procesie ROP LLA, LA i CL [24]. Karnityna pełni w komórkach funkcję przekaźnika kwasów tłuszczowych o długich łańcuchach przez błonę mitochondrialną,

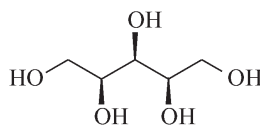




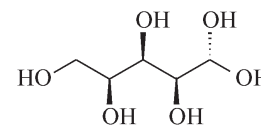
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

a mechanizm tego przenoszenia jest nazywany mostkiem karnitynowym [26]. Reakcje homo- i kopolimeryzacji LLA, LA i CL prowadzono w obecności L-karnityny i oktanianu cyny(II) $[\text{Sn}(\text{Okt})_2]$ przy różnych stosunkach molowych reagentów. Otrzymane polimery charakteryzowały się średnim ciężarem cząsteczkowym rzędu 1500–9200 (określonym za pomocą techniki MALDI-TOF). Na podstawie widm ^1H NMR potwierdzono obecność inicjatora w makrocząsteczce [24].

Przeprowadzono również proces ROP CL, w którym koinicjatorami procesu były tripeptydy: peptyd I – tyrozylowalilotyrozyna (Tyr-Val-Tyr), peptyd II – leucylo- α -metyloalanylofenyloalanina (Leu-Aib-Phe) i peptyd III – leucylo- α -metyloalanylotyrozyna (Leu-Aib-Tyr), natomiast katalizatorem był $\text{Sn}(\text{Okt})_2$. W wyniku reakcji prowadzonych w temp. 80 °C otrzymano hybrydowe związki białkowo-polimerowe o średnich ciężarach cząsteczkowych rzędu 4800–20 300 [36].

Alkohole polihydroksylowe (cukrole, poliole) stanowią dużą grupę związków wykorzystywanych jako inicjatory ROP cyklicznych estrów. Z zastosowaniem poli(tlenku etylenu), glicerolu (IV), erytrytolu (V), ksylitolu (VI) i sorbitolu (VII) uzyskano liniowe oraz trzy-, cztero-, pięcio- i sześcioramienne gwiazdźdźdźiste PLLA [25, 37–40].

Glicerol już kilkakrotnie zastosowano w charakterze inicjatora ROP LA i CL oraz w procesie kopolimeryzacji tych monomerów. Reakcje prowadzono w masie w obecności katalitycznych ilości $\text{Sn}(\text{Okt})_2$ [25, 37–40]. Hao i współpr. [25] przeprowadzili polimeryzację LLA przy użyciu poli(tlenku etylenu), glicerolu, erytrytolu, ksylitolu i sorbitolu oraz $\text{Sn}(\text{Okt})_2$ jako katalizatora procesu. Stosunek molowy inicjatora do monomeru ustalono na podstawie ilości grup hydroksylowych obecnych w cząsteczce inicjatora (każdy mol grupy hydroksylowej reagował z 10 molami monomeru). Stwierdzono, że wyższa temperatura sprzyjała syntezie polimerów gwiazdźdźdźistych o strukturze zbliżonej do idealnej wg teorii Zimma-Kilba oraz że konwersja monomeru była większa w wypadku reakcji prowadzonej w temp. 130 °C. Ilość grup hydroksylowych obecnych w cząsteczce inicjatora wpływała na szybkość przebiegu ROP oraz na stopień krystaliczności otrzymanego PLLA. Im mniej grup hydroksylowych zawierała cząsteczka inicjatora, tym proces ROP zachodził szybciej, a otrzymany PLLA był bardziej krystaliczny. Ustalono także, że najbardziej korzystne było, gdy stosunek dodanego katalizatora do ilości grup hydroksylowych inicjatora wynosił 1 : 100, ponieważ wtedy reakcji ulegały zarówno pierwszo-, jak i drugorzędowe grupy hydroksylowe inicjatora, a uzyskana dyspersyjność była zbliżona do 1 [25]. PLLA otrzymany w podobnych warunkach przy

udziale sorbitolu wykorzystano do wytworzenia mikrosfer zawierających rifampicynę [41]. W tym samym czasie zsyntetyzowano również gwiazdźdźdźisty PLLA w procesie ROP inicjowanym ksylitolem. Wykazano, że zwiększenie zawartości ksylitolu w polimerze wpłynęło na większą hydrofilowość otrzymanego PLLA i szybszą degradację hydrolytyczną [42]. Karidi i współpr. [43] zastosowali $\text{Sn}(\text{Okt})_2$ jako inicjator procesu ROP LLA oraz glicerol w charakterze koinicjatora. Reakcje prowadzono w wyższej temperaturze niż w wypadku omawianym powyżej, tj. w 160 i 180 °C, i przy stosunku molowym koinicjator : monomer równym 1 : 2000–10 000. Wykazano, że zwiększenie stosunku molowego monomeru do koinicjatora powoduje zwiększenie średniego ciężaru cząsteczkowego otrzymanego PLLA [43]. W tabeli 2 przedstawiono wpływ użytego inicjatora oraz warunków prowadzenia procesu ROP na właściwości syntetyzowanego PLLA.

Syntetyzowano również kopolimer skrobi i *p*-dioksanonu przy użyciu $\text{Sn}(\text{Okt})_2$ jako katalizatora. Reakcję ROP prowadzono dwuetapowo: na pierwszym etapie w reakcji z bezwodnikiem octowym w pirydynie otrzymano acetylowaną skrobię, którą na drugim etapie kopolimeryzowano w masie z *p*-dioksanonem. Skrobię szczepioną poli(*p*-dioksanonem) wytworzono z wydajnością ok. 84 % [44].

Produktami polimeryzacji ROP różnych monomerów cyklicznych inicjowanej cholesterolem były m.in. poli/oligo(ϵ -kaprolakton) [45], trójblokowy PCL sfunkcjonalizowany cholesterolem – Chol-(PCL) $_n$ -Chol [46] oraz PLLA – wykorzystano je następnie do syntezy rozgałęzionego blokowego kopolimeru cholesterol-poli(kwas mlekowy)-*block*-poli[metakrylan poli(tlenku etylenu)] [47].

Pochodną kwasu oleinowego – kwas *threo*-9,10-dihydroksyoktadekanowy – również wykorzystano jako inicjator procesu ROP CL, prowadzonego w obecności $\text{Sn}(\text{Okt})_2$ [48] lub kwasów organicznych: szczawiowego, fumarowego, bursztynowego jako katalizatorów reakcji (por. w dalszej części artykułu) [49]. Otrzymany produkt, zawierający w makrocząsteczce pochodną kwasu tłuszczowego, charakteryzował się niższą temperaturą topnienia, niższym stopniem krystaliczności i dłuższym czasem degradacji enzymatycznej niż niesfunkcjonalizowany PCL zsyntetyzowany w analogicznych warunkach [49].

Pentaerytrytol to substancja farmakologicznie czynna poprawiająca ukrwienie serca, znosząca napady bólu w dusznicy bolesnej. Jego działanie jest związane z uwalnianiem tlenku azotu(II) (NO), powodującego rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych [50]. Pentaerytrytol wykorzystano również jako koinicjator ROP, w której otrzymano czteroramienne PLLA [38, 39, 51],

T a b e l a 2. Wpływ rodzaju użytego alkoholu polihydroksylowego oraz warunków prowadzenia procesu ROP na właściwości otrzymanego PLLA; reakcje prowadzono w obecności $\text{Sn}(\text{Okt})_2$ jako katalizatora

T a b l e 2. Effect of polyhydroxy alcohol type and ROP conditions on the properties of synthesized PLLA; the reactions were carried out in the presence of $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ catalyst

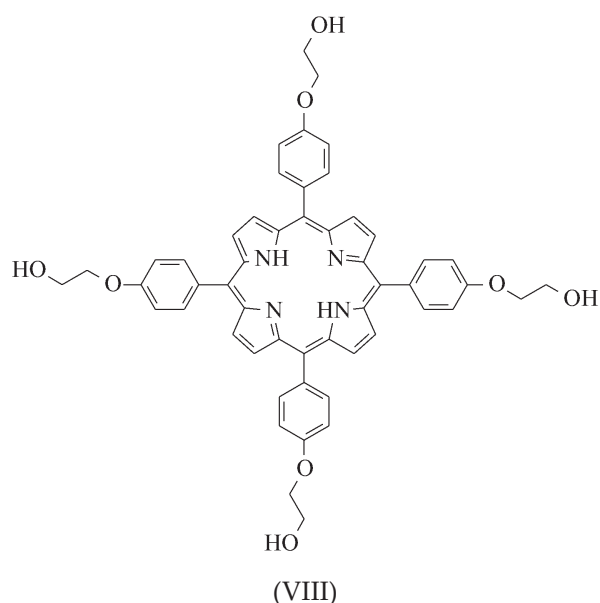
Inicjator	Stosunek molowy inicjator : monomer	Warunki reakcji temp., czas	Liczba ramion polimeru	Stopień konwersji, %	$\bar{M}_n^a)$	\bar{M}_w/\bar{M}_n	Źródło
Sorbitol	1 : 60	130 °C, 5 h ^{b)}	6	94,6	8200	1,09	[25]
Sorbitol	1 : 60	100 °C, 5 h ^{b)}	6	62,3	8100	1,06	[25]
Sorbitol	1 : 70	130 °C, 48 h ^{c)}	6	b.d.	16 908	1,33	[41]
Sorbitol	1 : 100	130 °C, 48 h ^{b)}	6	b.d.	32 769	1,40	[41]
Sorbitol	1 : 200	130 °C, 48 h ^{b)}	6	b.d.	53 704	1,45	[41]
Ksylitol	1 : 50	130 °C, 5 h ^{b)}	5	97,4	7000	1,17	[25]
Ksylitol	1 : 50	100 °C, 5 h ^{b)}	5	65,8	7000	1,08	[25]
Ksylitol	2 : 98	130 °C, 24 h ^{c)}	5	b.d.	7609	1,81	[42]
Ksylitol	4 : 96	130 °C, 24 h ^{c)}	5	b.d.	5701	1,38	[42]
Ksylitol	6 : 94	130 °C, 24 h ^{c)}	5	b.d.	2672	1,98	[42]
Ksylitol	8 : 92	130 °C, 24 h ^{c)}	5	b.d.	1809	1,89	[42]
Erytrytol	1 : 40	130 °C, 5 h ^{b)}	4	95,6	5000	1,16	[25]
Erytrytol	1 : 40	100 °C, 5 h ^{b)}	4	69,8	5000	1,08	[25]
Glicerol	1 : 30	130 °C, 5 h ^{b)}	3	94,7	5000	1,19	[25]
Glicerol	1 : 30	100 °C, 5 h ^{b)}	3	89,0	2800	1,16	[25]
Glicerol	2 : 150	120 °C, 24 h ^{d)}	3	b.d.	8200	1,30	[38]
Glicerol	1 : 300	120 °C, 48 h ^{d)}	3	b.d.	9100	1,30	[39]

b.d. – brak danych; ^{a)} \bar{M}_n wyznaczony za pomocą GPC; ^{b)} ROP prowadzona w *m*-ksylenie; ^{c)} ROP prowadzona w toluenie; ^{d)} ROP prowadzona w masie.

b.d. – no data available; ^{a)} \bar{M}_n determined by GPC; ^{b)} ROP conducted in *m*-xylene; ^{c)} ROP conducted in toluene; ^{d)} ROP conducted in bulk.

PDLA [37–39], PCL [37–39, 52] oraz kopolimer LA z CL – poli(laktyd-*co*- ϵ -kaprolakton) [37].

Interesującymi koinicjatorami ROP okazały się również porfiryny – cykliczne cząsteczki zbudowane z czterech pierścieni pirolowych połączonych mostkami metinowymi. Do najbardziej znanych związków porfiryńowych zalicza się: hem, chlorofile i witaminę B₁₂ [26]. Zawierającą w cząsteczce cztery grupy hydroksylowe



tetrakis[4-(2-hydroksyetyloksyfenylo)]-21*H*,23*H*-porfiryne [SP (VIII)] wykorzystano jako inicjator procesu ROP CL. Proces prowadzono w masie w obecności katalitycznych ilości $\text{Sn}(\text{Okt})_2$ w ciągu 24–36 h [53]. W podobnych warunkach uzyskano czteroramienny makroinicjator – rozgałęziony PCL z rdzeniem porfiryne (SPPCL), który następnie wykorzystano do syntezy kopolimeru blokowego z metakrylanem eteru metylowego oligo(tlenku etylenu) (OEGMA) oraz L-lizyną. W jej wyniku otrzymano amfifilowe gwiazdiste kopolimery poli(ϵ -kaprolaktonu)-*block*-poli[metakrylanu metoksy oligo(tlenku etylenu)] oraz poli(ϵ -kaprolaktonu)-*block*-poli(L-lizyny) (SPPCL-*block*-PLL) z rdzeniem porfiryńowym [54, 55].

NATURALNE KATALIZATORY ORGANICZNE

Katalizatory organiczne to związki niezawierające w swojej cząsteczce metalu. Ich działanie polega na interakcji z substratami w stanie przejściowym, co prowadzi do przyspieszenia reakcji chemicznej [56]. Przykładem katalizatora organicznego jest guanidyna i jej pochodne. Guanidyna to pochodna mocznika zaliczana do grupy imin. Jej bicykliczną pochodną – 1,5,7-triaza-bicyklo[4.4.0]dek-5-en (TBD) – zastosowano w charakterze wydajnego i efektywnego katalizatora organicznego ROP LLA, CL i δ -walerolaktanu (VL) w obecności 4-pirenobutanolu jako inicjatora polimeryzacji. Zasto-

sowanie TBD pozwoliło m.in. na otrzymanie w bardzo krótkim czasie (2–60 s) PLLA o dużym średnim ciężarze cząsteczkowym rzędu 24 200–62 600 i niewielkiej dyspersyjności (1,11–1,19) [57, 58]. TBD w połączeniu z alkoholem benzylovym użyto w procesie ROP ω -pentadecalaktonu (PDL) oraz w jego kopolimeryzacji z CL [59]. Börner i jej zespół [60–63] opracowali szereg katalizatorów stanowiących kompleksy guanidyny z cynkiem, np. kompleksy cynku z bis-guanidyną czy z ligandami guanidyno-pirydynowymi, które użyto w polimeryzacji LA. Zastosowanie tego typu kompleksów nie wymagało dodatku koinicjatora, a dodatkową ich zaletą była nietoksyczność oraz możliwość przechowywania w atmosferze powietrza bez utraty ich aktywności [60–63].

Kolejną grupę naturalnych katalizatorów organicznych procesu ROP estrów cyklicznych stanowią kwasy karboksylowe i aminokwasy. Do tej grupy związków należy zaliczyć kwasy: mlekowy [64], cytrynowy, winowy [65], bursztynowy, fumarowy i szczawiowy [49] oraz aminokwasy: L-glicynę, L-prolinę i L-serynę [65]. Na podstawie wyników badań ustalono, że najlepszymi katalizatorami są kwasy o wartości stałej dysocjacji pK_a wynoszącej ok. 3. W wyniku procesu ROP CL katalizowanego przez kwas fumarowy ($pK_a = 3,03$) [49] lub kwas winowy ($pK_a = 2,98$) [65] otrzymano PCL o największych średnich ciężarach cząsteczkowych i najmniejszej wartości dyspersyjności [49, 65].

Kwas salicylowy – substrat w syntezie kwasu acetylosalicylowego (aspiryna) – również wykorzystano w charakterze katalizatora organicznego ROP CL i VL oraz kopolimeryzacji blokowej CL z VL. Oba procesy prowadzono w masie w obecności różnych alkoholi, np. alkoholu benzylovego, które pełniły rolę inicjatora ROP [66].

Alkaloid chinowca (*Cinchona officinalis*) – β -izokupreidyna [ICD (IX)] – znalazł zastosowanie jako stereoselektywny katalizator organiczny ROP LLA i LA. Alkaloid ICD katalizował proces ROP odrębnie lub z dodatkiem alkoholu benzylovego jako inicjatora [67]. W obecności ICD polimeryzacja ROP przebiegała z wysokim stopniem konwersji monomeru bez zauważalnej epimeryzacji i transestryfikacji, a otrzymane produkty charakteryzowały się oczekiwanym średnim ciężarem cząsteczkowym i niewielką dyspersyjnością. W wypadku LA polimeryzacja była stereoselektywna, a otrzy-

ny PLA charakteryzował się przewagą segmentów izotaktycznych [67].

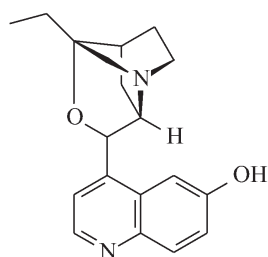
Reakcję polimeryzacji LLA prowadzono także w obecności glinki kaolinowej ($Al_2O_3 \cdot Si_2 \cdot 2 H_2O$) jako katalizatora, w różnej temperaturze i w różnych stosunkach molowych reagentów. Najbardziej efektywne okazały się temperatura 140 °C oraz stosunek molowy kaolin : laktyd wynoszący 1 : 1500. Otrzymany w takich warunkach produkt polimeryczny charakteryzował się największym średnim ciężarem cząsteczkowym i najmniejszą dyspersyjnością [68].

PODSUMOWANIE

Technologia postaci leku to jeden z wielu obszarów, w których wykorzystuje się naturalne i syntetyczne związki wielkocząsteczkowe. Stawiane obecnie przez rynek i przemysł farmaceutyczny wymagania dotyczące zwiększenia efektywności oraz bezpieczeństwa prowadzonej terapii wymuszają poszukiwanie nowych postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu. Przykładem takiego zastosowania polimerów może być opracowanie nowych komponentów do systemów terapeutycznych lub koniugatów (proleków) polimerowych, których synteza nie byłaby możliwa bez użycia polimerów biomedycznych. Stosowana jako nośnik substancja musi być całkowicie biogodna, nietoksyczna, łatwo dostępna i tania, biodegradowalna w wypadku implantacyjnych postaci leku oraz nie może wpływać na trwałość substancji leczniczej. Niezwykle istotne w syntezie matryc polimerowych jest więc zastąpienie katalizatorów metaloorganicznych związkami naturalnymi, nietoksycznymi, bezpiecznymi dla środowiska i organizmów żywych. Dodatkową korzyścią wynikającą z użycia tego typu związków jest wpływ ich właściwości farmakologicznych na końcowy efekt terapeutyczny opracowanej postaci leku. Szerokie zainteresowanie współczesnej farmacji biodegradowalnymi i bioresorbowalnymi poliestrami wskazuje na to, że nowoczesne postaci leku w dużej mierze będą otrzymywane na bazie makrocząsteczek wykazujących odpowiednie cechy fizykochemiczne, biologiczne i farmakologiczne.

LITERATURA

- [1] Lipsky M.S., Sharp L.K.: *The Journal of American Board of Family Practice* **2001**, 14, 362.
- [2] www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm430302.htm (data dostępu 11.04.2016).
- [3] Żebrowska W., Sawicki W.: „Farmacja stosowana: podręcznik dla studentów farmacji”, rozdz. 27 (red. Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014, str. 652–693.
- [4] Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejki W.L.: *Polimery* **2007**, 52, 411.
- [5] Larson N., Ghandehari H.: *Chemistry of Materials* **2012**, 24, 840.



(IX)

- <http://dx.doi.org/10.1021/cm2031569>
- [6] Duncan R.: *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, 2, 347. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1088>
- [7] Pasut G., Veronese F.M.: *Progress in Polymer Science* **2007**, 32, 933. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.008>
- [8] Sznitowska M.: „Biofarmacja”, rozdz. 7 (red. Sznitowska M., Kaliszan R.), Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014, str. 109–128.
- [9] Takakura Y., Hashia M.: *Pharmaceutical Research* **1996**, 13, 820.
- [10] Nevozhay D., Kańska U., Budzyńska R. i in.: *Postępy Medycyny i Higieny Doświadczalnej* **2007**, 61, 350.
- [11] Kubisa P.: „Chemia polimerów T. I: Makrocząsteczki i metody ich otrzymywania” (red. Florjańczyk Z., Penczek S.), Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa 2001, str. 199–233.
- [12] Nuyken O., Pask S.D.: *Polymers* **2013**, 5, 361. <http://dx.doi.org/10.3390/polym5020361>
- [13] Jérôme C., Lecomte P.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2008**, 60, 1056. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2008.02.008>
- [14] Piotrowska U., Sobczak M.: *Molecules* **2015**, 20, 1. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20010001>
- [15] Liu J., Liu L.: *Macromolecules* **2004**, 37, 2674. <http://dx.doi.org/10.1021/ma0348066>
- [16] Sobczak M., Oledzka E., Kołodziejski W.L.: *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* **2008**, 45, 872. <http://dx.doi.org/10.1080/10601320802300925>
- [17] Oledzka E., Sokolowski K., Sobczak M. i in.: *Polymer International* **2011**, 60, 787. <http://dx.doi.org/10.1002/pi.3016>
- [18] Wang C., Li H., Zhao X.: *Biomaterials* **2004**, 25, 5797. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.01.030>
- [19] Sobczak M., Nurzyńska K., Kołodziejski W.: *Molecules* **2010**, 15, 842. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15020842>
- [20] Li H., Zhang S., Jiao J. i in.: *Biomacromolecules* **2009**, 10, 1311. <http://dx.doi.org/10.1021/bm801479p>
- [21] Oledzka E.: *Polymer Bulletin* **2013**, 70, 2587. <http://dx.doi.org/10.1007/s00289-013-0973-5>
- [22] Oledzka E., Pachowska D., Sobczak M. i in.: *Polymers* **2015**, 7, 1820. <http://dx.doi.org/10.3390/polym7091484>
- [23] Wan T., Zou T., Cheng S. i in.: *Biomacromolecules* **2005**, 6, 524. <http://dx.doi.org/10.1021/bm049340t>
- [24] Sobczak M., Kołodziejski W.: *Molecules* **2009**, 14, 621. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules14020621>
- [25] Hao Q., Li F., Li Q. i in.: *Biomacromolecules* **2005**, 6, 2236. <http://dx.doi.org/10.1021/bm050213m>
- [26] Bańkowski E.: „Biochemia: podręcznik dla studentów uczelni medycznych”, rozdz. 1, 8, 16, 18, 21, 32 (red. Bańkowski E.), Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009, str. 1–11, 106–112, 204–213, 221–266, 282–291, 475–479.
- [27] Kennelly P.J., Rodwell V.W.: „Biochemia Harpera ilustrowana”, rozdz. 3 (red. Murray R.K., Granner D.K., Rodwell V.W.), PZWL, Warszawa 2012, str. 17–25.
- [28] Ścibior D., Czeczot H.: *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* **2004**, 58, 321.
- [29] Bogdański P., Pupek-Musialik D., Jabłecka A. i in.: *Via Medica* **2001**, 5, 133.
- [30] Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L.: „Biochemia”, rozdz. 23, 24 (red. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L.), PWN, Warszawa 2009, str. 649–680, 681–710.
- [31] Oledzka E., Sawicka A., Sobczak M. i in.: *Molecules* **2015**, 20 (8), 14 533. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules200814533>
- [32] Kohlmünzer S., Jaworska E., Wyszomirska F.: „Farmakognozja: podręcznik dla studentów farmacji”, rozdz. 14.2, 14.8 (red. Kohlmünzer S., Jaworska E., Wyszomirska F.), PZWL, Warszawa 2007, str. 150–152, 166–167, 324–327.
- [33] Błach-Olszewska Z., Długosz A., Kowal-Gierczak B. i in.: „Fitoterapia i leki roślinne”, rozdz. 3, 11 (red. Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J.), PZWL, Warszawa 2007, str. 183–184, 407–410.
- [34] Botham K.M., Mayes P.A.: „Biochemia Harpera ilustrowana”, rozdz. 15 (red. Murray R.K., Granner D.K., Rodwell V.W.), PZWL, Warszawa 2012, str. 156–158.
- [35] Bednarek M., Basko M., Biedron T. i in.: *European Polymer Journal* **2015**, 71, 380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.08.012>
- [36] Paira T.K., Banerjee S., Mandal T.K.: *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2012**, 50, 2130. <http://dx.doi.org/10.1002/pola.26003>
- [37] Sobczak M., Witkowska E., Oledzka E. i in.: *Molecules* **2008**, 13, 96. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules13010096>
- [38] Sobczak M., Nałęcz-Jawecki G., Kołodziejski W.L. i in.: *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, 402, 37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.09.026>
- [39] Sobczak M.: *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45, 3844. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.05.037>
- [40] Younes H.M., Bravo-Grimaldo E., Amsden B.: *Biomaterials* **2004**, 25, 5261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.12.024>
- [41] Teng L., Nie W., Zhou Y. i in.: *Journal of Applied Polymer Science* **2015**, 132, 42 213. <http://dx.doi.org/10.1002/app.42213>
- [42] Teng L., Xu X., Nie W. i in.: *Journal of Polymer Research* **2015**, 22, 83. <http://dx.doi.org/10.1007/s10965-015-0719-1>
- [43] Karidi K., Pladis P., Kiparissides C.: *Macromolecular Symposia* **2013**, 333, 206. <http://dx.doi.org/10.1002/masy.201300040>
- [44] Lu F., Wang X., Chen S. i in.: *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2009**, 47, 5344. <http://dx.doi.org/10.1002/pola.23584>

- [45] Yu L., Zhang H., Cheng S.X. i in.: *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **2006**, 77B, 39.
<http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.30395>
- [46] Guo J., Sun J., Cao H. i in.: *Journal of Applied Polymer Science* **2007**, 105, 3505.
<http://dx.doi.org/10.1002/app.26609>
- [47] Bagheri M., Bigdeli E.: *Journal of Polymer Research* **2013**, 20, 59.
<http://dx.doi.org/10.1007/s13726-013-0125-7>
- [48] Oledzka E., Kong X., Narine S.S.: *Journal of Applied Polymer Science* **2011**, 119, 1848.
<http://dx.doi.org/10.1002/app.32898>
- [49] Oledzka E., Narine S.S.: *Journal of Applied Polymer Science* **2011**, 119, 1873.
<http://dx.doi.org/10.1002/app.32897>
- [50] Janiec W.: „Farmakodynamika: podręcznik dla studentów farmacji”, T. I. (red. Janiec W.), PZWL, Warszawa 2008, str. 448–505.
- [51] Khajeheian M., Rosling A.: *Journal of Applied Polymer Science* **2016**, 133, 42 231.
<http://dx.doi.org/10.1002/APP.42231>
- [52] Sanda F., Sanda H., Shibasaki Y. i in.: *Macromolecules* **2002**, 35, 680. <http://dx.doi.org/10.1021/ma011341f>
- [53] Dai X., Dong C., Fa H. i in.: *Biomacromolecules* **2006**, 7, 3527. <http://dx.doi.org/10.1021/bm060725g>
- [54] Ren T., Wang A., Yuan W. i in.: *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2011**, 49, 2303.
<http://dx.doi.org/10.1002/pola.24665>
- [55] Jia M., Ren T., Wang A. i in.: *Journal of Applied Polymer Science* **2014**, 131, 40 097.
<http://dx.doi.org/10.1002/APP.40097>
- [56] Dalko P.I., Moisan L.: *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43, 5138.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200400650>
- [57] Pratt R.C., Lohmeijer B.G.G., Long D.A. i in.: *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 4556.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja060662+>
- [58] Lohmeijer B.G.G., Pratt R.C., Leibfarth F. i in.: *Macromolecules* **2006**, 39, 8574.
<http://dx.doi.org/10.1021/bm060795n>
- [59] Bouyahyi M., Pepels M.P.F., Heise A. i in.: *Macromolecules* **2012**, 45, 3356.
<http://dx.doi.org/10.1021/ma3001675>
- [60] Börner J., Herres-Pawlis S., Flörke U. i in.: *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, 36, 5645.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejic.200700894>
- [61] Börner J., Flörke U., Döring A. i in.: *Macromolecular Symposia* **2010**, 296, 354.
<http://dx.doi.org/10.1002/masy.201051049>
- [62] Börner J., Vieira I., Pawlis A. i in.: *Chemistry – A European Journal* **2011**, 17, 4507.
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.201002690>
- [63] Börner J., Vieira I., Jones M.D. i in.: *European Journal of Inorganic Chemistry* **2011**, 28, 4441.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201100540>
- [64] Persson P.V., Casas J., Iversen T. i in.: *Macromolecules* **2006**, 39, 2819.
<http://dx.doi.org/10.1021/ma0521710>
- [65] Casas J., Persson P.V., Iversen T. i in.: *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, 346, 1087.
<http://dx.doi.org/10.1002/adsc.200404082>
- [66] Xu J., Song J., Pispas S. i in.: *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2014**, 52, 1185.
<http://dx.doi.org/10.1002/pola.27104>
- [67] Miyake G.M., Chen E.Y.-X.: *Macromolecules* **2011**, 44, 4116.
<http://dx.doi.org/10.1021/ma2007199>
- [68] Gao J., Bao F., Wang D. i in.: *Polymer Chemistry* **2015**, 6, 3083.
<http://dx.doi.org/10.1039/c5py00102a>

Otrzymano 6 IX 2016 r.

Instytut Chemii Przemysłowej im. prof. I. Mościckiego w Warszawie
opracował ogólnokrajową

BAZĘ APARATURY DO OKREŚLANIA CHARAKTERYSTYKI I PRZETWÓRSTWA POLIMERÓW

będącej w posiadaniu uczelni, instytutów PAN i instytutów badawczych.

Baza jest wyposażona w funkcje umożliwiające wyszukiwanie wg zadanych parametrów: nazwy, typu lub modelu aparatu, roku produkcji, producenta, charakterystyki parametrów technicznych, zastosowania do badań, lokalizacji, słów kluczowych, sposobu wykonywania badań, numerów norm, wg których prowadzi się badania, oraz adresu i kontaktu z osobą odpowiedzialną za dany aparat. Baza jest ciągle uaktualniana.

Dostęp do danych i wyszukiwanie informacji w bazie jest bezpłatne.

Instytucje i firmy zainteresowane zamieszczeniem w bazie informacji o posiadanej aparaturze prosimy o przesłanie danych na adres polimery@ichp.pl

aparaturapolimery.ichp.pl