

POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

Zastosowanie poliuretanów w farmacji – stan obecny i perspektywy rozwoju

Karolina Żółtowska¹⁾, Marcin Sobczak^{1), *)}, Ewa Olędzka¹⁾

DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2014.689

Streszczenie: Artykuł stanowi przegląd literatury dotyczącej otrzymywania i właściwości poliuretanów biomedycznych do zastosowań w farmacji. Podstawowe aplikacje farmaceutyczne poliuretanów obejmują technologię nowoczesnych postaci leków (m.in. systemów terapeutycznych, nośników i koniugatów substancji leczniczych). Badania kliniczne wskazują, że wykorzystanie koniugatów typu polimer-substancja lecznicza jest korzystne ze względu na skuteczność terapii. Wprowadzenie takich koniugatów do organizmu wpływa na wzrost indeksu terapeutycznego substancji leczniczej, w wyniku zwiększenia dostępności leku w miejscach zmienionych chorobowo, a jednocześnie zmniejszenie jego ogólnoustrojowej ekspozycji. Dzięki poliuretanowym koniugatom jest możliwe także zmniejszenie skutków ubocznych stosowania leków oraz ogólnej ich toksyczności. Należy się spodziewać, że badania nad wielkocząsteczkowymi (również poliuretanowymi) koniugatami substancji leczniczych będą stymulowały rozwój technologii nowoczesnych postaci leków i szeroko rozumianej chemii medycynej.

Słowa kluczowe: polimery biomedyczne, poliuretany biomedyczne, wielkocząsteczkowe koniugaty substancji leczniczych.

Polyurethanes in pharmacy – current state and perspectives of the development

Abstract: The paper is a literature review concerning the preparation and biomedical properties of polyurethanes for pharmaceutical applications. The basic uses of polyurethanes in pharmacy comprise modern drug formulations (including therapeutical systems, carriers and conjugates). Clinical studies indicate that the application of polymer – drug conjugates has a beneficial effect on the therapy efficacy. The introduction of such conjugates into the body results in an increase in drug therapeutic index as an effect of increased drug availability in the affected areas, while at the same time reducing systemic exposure to the drug. Owing to the application of polyurethane conjugates, it is also possible to reduce the side effects and toxicity of drugs. It is expected that the studies on macromolecular drug conjugates (including polyurethanes) will stimulate the development of modern forms of drugs and broadly defined medicinal chemistry.

Keywords: biomedical polymers, biomedical polyurethanes, macromolecular drug conjugates.

¹⁾ 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: marcin.sobczak@wp.pl

Obecnie związki wielkocząsteczkowe są stosowane w medycynie i farmacji na dużą skalę. W farmacji są wykorzystywane m.in. jako nośniki substancji leczniczych oraz środki pomocnicze nadające lekom właściwą postać [1, 2].

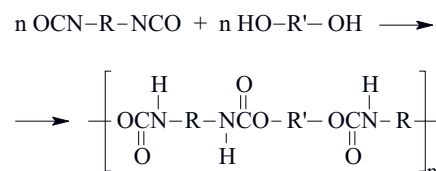
Użycie polimerów w charakterze nośników substancji leczniczych pozwala na dostarczenie związków aktywnych do wybranych komórek i tkanek. Jak wiadomo, większość leków przeciwnowotworowych niszczy nie tylko komórki nieprawidłowe lecz także komórki zdrowe. Z tego względu, wciąż poszukuje się nowych sposobów kierowania związków biologicznie aktywnych w sposób selektywny do komórek nowotworowych. Otrzymywanie środków leczniczych spełniających taki warunek jest możliwe w wyniku związania substancji leczniczej i/lub przeciwciał z matrycą polimerową. Specyficzne oddziaływanie przeciwciał z komórkami nowotworowymi umożliwia ich związanie z makrocząsteczkami wraz z przyłączoną substancją leczniczą [1, 2]. W ostatnim czasie znacznie wzrosło zainteresowanie technologią sprzęgania polimerów ze związkami biologicznie czynnymi, pozwalające m.in. na istotne ograniczenie toksyczności stosowanych substancji leczniczych [2].

W koniugatach typu polimer-substancja lecznicza następuje modyfikacja rozpuszczalności związków aktywnych biologicznie, nierozpuszczalnych lub słabo rozpuszczalnych w wodzie (przez co zwiększa się ich dostępność farmaceutyczną i biodostępność), zabezpieczenie substancji leczniczej przed dezaktywacją i utrzymanie jej aktywności w określonym czasie, poprawa farmakokinetyki leku, ograniczenie jego aktywności antygenowej prowadzące do zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej organizmu, a także zwiększenie efektywności pasywnego lub aktywnego transportu substancji aktywnej do docelowego narządu lub tkanki [2].

Poliuretany (PUR) to jedna z bardziej interesujących grup polimerów biomedycznych [3]. Ogromną zaletą PUR jako biomateriałów jest duży stopień swobody w projektowaniu ich właściwości mechanicznych i fizycznych, co ma szczególne znaczenie, m.in. w technologii materiałów przeznaczonych do rekonstrukcji tkanek miękkich czy regeneracji kości [4–6]. Stale rosnące w ostatnich latach znaczenie PUR w zastosowaniach medycznych i farmaceutycznych wynika z doskonałych właściwości biologicznych, w tym ich biogodności z krwią oraz, w zależności od struktury, odporności lub podatności na biodegradację [2, 7–20]. Korzystne właściwości PUR umożliwiły ich powszechne wykorzystanie w konstruowaniu aparatury medycznej, implantów wewnętrznych i zewnętrznych (również zawierających systemy kontrolowanego dostarczania substancji leczniczych) oraz innych biomateriałów [4, 10, 21, 22]. Określone zastosowanie biomedycznych PUR jest oczywiście ograniczone przez ich właściwości chemiczne i fizyczne [4, 23–25]. Biostabilne PUR są wykorzystywane w produkcji elementów aparatury medycznej i sztucznych narządów, natomiast PUR biodegradowalne – w technologii otrzymywania protez naczyniowych, implantów czy powłok membranowych do wiązania tkanek miękkich. Żywe PUR mogą np. stanowić materiał kapilar blokujących dopływ krwi do guza nowotworowego, a tym samym hamujących jego wzrost [7, 9].

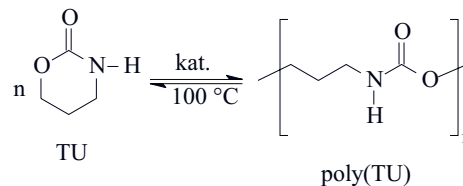
OTRZYMYWANIE I WŁAŚCIWOŚCI POLIURETANÓW BIOMEDYCZNYCH

Podstawową przemysłową metodą otrzymywania PUR biomedycznych jest reakcja addycji związków zawierających w cząsteczce dwie lub więcej grup -OH (polioli), z dwu lub więcej funkcyjnymi izocyjanianami (IC) (alifatycznymi, cykloalifatycznymi lub aromatycznymi) (schemat A) [3, 4].



Schemat A

Niewykorzystywanymi dotychczas szeroko na skalę techniczną metodami wytwarzania PUR biomedycznych są syntezy bez udziału izocyjanianów, np. reakcja pięciocłonowych cyklicznych węglanów z diaminami, lub polimeryzacja z otwarciem pierścienia cyklicznych uretanów (TU) [10, 26–31] (Schemat B).



Schemat B

Wiadomo, że IC aromatyczne są bardziej reaktywne niż IC alifatyczne. Materiały PUR otrzymane z różnych izocyjanianów wykazują odmienne właściwości fizykochemiczne i biologiczne. Na przykład, poliuretany syntezowane z izocyjanianów alifatycznych są bardziej odporne na promieniowanie UV, natomiast PUR na bazie IC aromatycznych charakteryzują się większą stabilnością hydrolityczną [4, 32, 33]. Na właściwości wytworzonych poliuretanów wpływa również struktura polioli i małych cząsteczkowych dioli lub diamin, stosowanych jako tzw. przedłużacze łańcuchów [4, 34].

W syntezie PUR biomedycznych używa się najczęściej polieterów, poliestrów lub poliwęglanów, o łańcuchach zakończonych zazwyczaj dwiema grupami hydroksylowymi. Rodzaj użytego polioliu ma także istotny wpływ na właściwości mechaniczne i fizykochemiczne uzyskanego materiału. Poliuretany otrzymane z udziałem poliestrów są bardziej wrażliwe na hydrolizę niż PUR syntezowane z polieterów. Wprowadzenie grup alkilowych do łańcucha użytego poliestru skutkuje więk-

szą odpornością PUR na hydrolizę [4, 35]. Poliuretany oparte na poli(tlenku etylenu) wykazują właściwości hydrofilowe, z kolei PUR syntezowane z poli(tlenku propylenu) są bardziej hydrofobowe [4, 36]. Wytwarza się też poliuretany, w których w skład segmentów miękkich wchodzi oligowęglany oraz oligoestrowe węglany [21, 28]. Poli(węglanouretery), w odróżnieniu od częściej stosowanych w medycynie poli(eteroureteranów), charakteryzują się dużą odpornością na utlenianie oraz bardzo dobrymi właściwościami fizycznymi i chemicznymi, co ma duże znaczenie w przypadku materiałów powłokowych lub biostabilnych implantów [37]. Biodegradowalne PUR, otrzymywane z poli(węglanodiolu), wykazują stosunkowo dobrą biokompatybilność [38, 39]. Oczywiście, ze względu na to, że hydroliza poliwęglanów nie jest procesem autokatalitycznym, biodegradacja PUR zawierających segmenty węglanowe przebiega zdecydowanie wolniej niż PUR otrzymywanych z udziałem poliesterów alifatycznych. Dzięki temu poli(węglanouretery) stanowią cenny materiał dla tzw. średnio- i długoterminowych systemów terapeutycznych (urządzeń i postaci leku o różnych konstrukcjach i sposobie stosowania). Warto wspomnieć, że poli(węglanodiolu) mogą być otrzymywane w procesach polikondensacji [21, 38, 41] lub polimeryzacji z otwarciem pierścienia [21, 42].

Na właściwości PUR ma również wpływ stosunek liczby segmentów miękkich (w których skład wchodzi łańcuchy polioli) do liczby segmentów sztywnych (złożonych z grup $-NHCOO-$, z udziałem przedłużaczy łańcuchów). W łańcuchu polimeru segmenty miękkie są odpowiedzialne m.in. za elastyczność PUR oraz odporność w niskiej temperaturze, natomiast segmenty sztywne – za wytrzymałość mechaniczną oraz duży moduł sprężystości [3, 4, 43–45]. Wraz ze wzrostem ciężaru cząsteczkowego poliuretanu, maleje jego rozpuszczalność, rośnie natomiast temperatura topnienia, wytrzymałość, elastyczność oraz twardość. Ze wzrostem długości łańcucha PUR następuje jednak obniżenie jego temperatury topnienia. Obecność w strukturze materiału krystalitów zwiększa jego twardość, wytrzymałość i temperaturę topnienia, zmniejsza jednocześnie rozpuszczalność, elastyczność, sprężystość oraz rozciągliwość. Temperatura topnienia PUR zależy również od wymiarów cząsteczki wyjściowego IC: T_m maleje wraz z ich wzrostem. Poliuretany otrzymywane z diizocyjanianów (DIC) o parzystej liczbie atomów węgla w cząsteczce wykazują znacznie wyższą temperaturę topnienia niż ich analogi syntezowane z udziałem DIC o nieparzystej liczbie atomów C, co wynika ze zjawiska tzw. dopasowania geometrycznego cząsteczek [1, 3].

Duże nadzieje na wykorzystanie w technologii nośników substancji leczniczych wiąże się z biodegradowalnymi poliuretanami hiperrozgałęzionymi [46]. Báez i wspólnie otrzymali biokompatybilne materiały zawierające segmenty estrowe, eterowe i uretanowe. Na pierwszym etapie prowadzili oni kopolimeryzację ϵ -kapolaktonu (CL) z 4-ramiennym poli(glikolem oksyetyleno-

wym) (PEG), w obecności oktanianu cyny $[Sn(Oct)_2]$. Otrzymane 4-funkcyjne oligomerole poddawali następnie reakcji z 1,6-diizocyjanianem heksametylenu (HDI) [47].

Opracowano kilka metod wytwarzania hiperrozgałęzionych poliuretanów z wykorzystaniem w charakterze surowców m.in.: glicerolu, PEG, poli(oksypropylene)diolu (PPG), poli(ϵ -kapolaktono)diolu (PCL) oraz HDI. Tak otrzymane hydrożele stanowią materiał do zastosowań w pozajelitowych postaciach leku [48, 49].

BIOKOMPATYBILNOŚĆ I BIODEGRADOWALNOŚĆ POLIURETANÓW

Bardzo duże znaczenie dla medycznych i farmaceutycznych zastosowań poliuretanów mają ich biokompatybilność i biodegradowalność. Materiał biokompatybilny (biotolerancyjny) nie wywołuje ostrych lub chronicznych stanów zapalnych i nie zaburza prawidłowego różnicowania się komórek.

Ogólnie, PUR na bazie IC aromatycznych charakteryzują się mniejszą biozgodnością niż ich analogi syntezowane z IC alifatycznych. Wiąże się to głównie z toksycznością produktów rozkładu (np. amin aromatycznych powstających podczas powolnej hydrolizy ugrupowań uretanowych) [4, 50–55]. Przykładem może być poliuretan otrzymany z diizocyjanianu toluilenu (TDI), którego fragmenty uretanowe rozkładają się w warunkach fizjologicznych m.in. do toksycznej toluenodiaminy (TDA) [4, 56]. Z kolei badania przeprowadzone w warunkach *in vivo* PUR otrzymanych z 4,4'-diizocyjanianu difenylometanu (MDI) dowiodły ich dużej cytotoksyczności, przypisanej 4,4'-metylenodianilinie (MDA), powstającej w procesie biodegradacji [4, 57, 58]. MDA wykazała działanie mutagenne wobec szczepów testowych *Salmonella typhimorium* [57], u szczurów i myszy wywoływała natomiast nowotwory wątroby, nerek i tarczycy [4, 59].

Biozgodny i biodegradowalny PCL jest powszechnie używany w syntezie PUR jako składnik segmentów miękkich [60, 61]. Rusztowania wykonane z poliuretanu zawierającego ten poliester znalazły zastosowanie m.in. w inżynierii tkankowej kości, ze względu na bardzo dobrą biokompatybilność [4, 62]. Adhikari i wspólnie oceniali biokompatybilność wybranych usieciowanych porowatych poliesteroureteranów [syntezowanych z diizocyjanianu L-lizyny (LDI), pentaerytrytu i kopolimerów kwasu mlekowego i glikolowego] wszczepionych do kości udowej owiec [63]. Po kilkutygodniowej ekspozycji, w warunkach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie obserwowano negatywnej odpowiedzi tkanek na użyte implanty. Ponadto, po 6 tygodniach ekspozycji stwierdzono tworzenie się w porowatych przestrzeniach PUR nowej tkanki kostnej i tkanki włóknisto-naczyniowej [63].

Jak już wspomniano, podatność PUR na biodegradację wynika głównie z wrażliwości na hydrolizę wiązań znajdujących się w segmentach miękkich. Możliwa jest

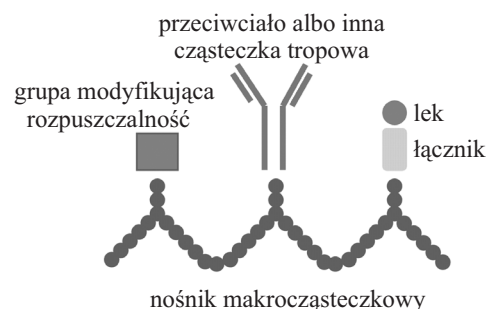
również degradacja oksydacyjna wiązań uretanowych, prowadząca do powstawania amin. Kinetyka hydrolizy poliuretanów jest bardzo zróżnicowana i zależy od struktury poszczególnych fragmentów polimeru [4, 64]. Kompozycja składników polioliowych określa szybkość biodegradacji PUR, głównie w warunkach *in vitro* [4, 65, 66]. Stwierdzono, że w wyniku rozrywania wiązań estrowych PUR zachodzącego przy udziale różnych enzymów (np. esterazy cholesterolowej, esterazy karboksylowej, lipazy), powstają α -hydroksykwas [67]. Wiązania uretanowe mogą być też hydrolizowane przez ludzką elastazę neutrofilową lub elastazę trzustkową. Stwierdzono, że degradacja poliuretanów za pomocą świńskiej elastazy trzustkowej jest ok. 10 razy szybsza niż degradacja poli(eteromocznikouretanów) [4, 68]. Wiązania uretanowe lub mocznikowe mogą także degradować przy udziale enzymów proteolitycznych (np. papainy lub ureazy) i tworzyć łańcuchy zakończone grupami aminowymi lub hydroksylowymi [69, 70].

Stwierdzono ponadto, że wiązania estrowe w poliestrach alifatycznych są bardziej podatne na hydrolizę niż wiązania estrowe w poliestrach aromatycznych [4, 71]. Szybkość degradacji PUR określa również skład poliestrowo-polieterowych segmentów miękkich [4, 66]. Poliuretany z hydrofilowymi segmentami miękkimi (np. PEG) szybciej degradują niż poliuretany z udziałem hydrofobowych segmentów miękkich (np. PCL) [65]. Ciężar cząsteczkowy segmentów miękkich również wpływa na szybkość degradacji poliuretanów. Huang i wspólr. otrzymali PUR z dioli PCL o różnych ciężarach cząsteczkowych, a następnie badali kinetykę ich enzymatycznego rozkładu [72]. Zaobserwowano wzrost podatności na biodegradację poliestrowych PUR wraz ze wzrostem długości łańcucha poliestrowego. Ponadto większa zawartość segmentów sztywnych w poliuretanowym łańcuchu spowalniała ich degradację hydrolityczną, co było związane głównie ze wzrostem stopnia krystaliczności zsyntezowanych PUR [73].

Profesor Gogolewski z zespołem jest autorem znacznej liczby doniesień dotyczących poliuretanów ulegających biodegradacji do nietoksycznych produktów [74–78]. Surowcami w syntezie badanych PUR były alifatyczne oligoestry, PEG oraz diizocyjaniany alifatyczne [głównie HDI i diizocyjaniany L-lizyny (LDI)]. Otrzymane materiały charakteryzujące się bardzo dużą cytokompatybilnością, m.in. w stosunku do fibroblastów, mogą stanowić podstawę do wytwarzania tzw. biomateriałów wielofunkcyjnych, będących nośnikami substancji leczniczych a jednocześnie pełniących funkcje wypełniające i konstrukcyjne.

KONIUGATY TYPU POLIMER–SUBSTANCJA LECZNICZA

Koniugaty zalicza się do takiego typu nośników substancji leczniczych, w których cząsteczki substancji czynnej są połączone z polimerem za pomocą wiązania kowa-



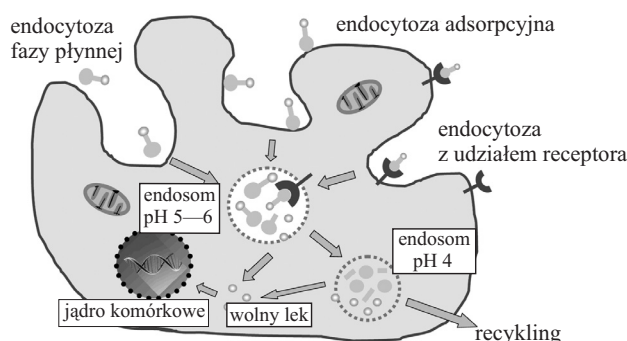
Rys. 1. Model koniugatu typu polimer-substancja lecznicza
Fig. 1. Model of polymer-drug conjugate

lencyjnego w sposób bezpośredni lub za pomocą tzw. łącznika [2]. Dodatkowo, łańcuch polimeru może zawierać tzw. fragmenty tropowe (białka, peptydy, DNA, cukry, przeciwciała itp.) oraz grupy modyfikujące rozpuszczalność koniugatu [79–82] (rys. 1).

Związywanie polimeru z substancją leczniczą często skutkuje zmianą w sposobie jej dystrybucji w organizmie, w dużej mierze zależną od właściwości poliuretanowego nośnika. Zmiana taka jest korzystna, jeżeli następuje kumulacja substancji leczniczej w tkance docelowej [79].

Wykorzystuje się dwa podstawowe modele dostarczania substancji leczniczej do miejsca docelowego: aktywny i bierny. W przypadku transportu aktywnego nośnikiem lub jego fragmentem mogą być swoiste przeciwciała, cukry, peptydy oraz białka mające zdolność do wiązania się z receptorami lub antygenami komórek docelowych. Transport bierny znajduje zastosowanie głównie w terapii chorób nowotworowych. Jest to związane z anatomiczną i fizjologiczną charakterystyką tkanki guza nowotworowego. Większość leków przeciwnowotworowych, dzięki swoim niewielkim rozmiarom, przenika swobodnie przez śródbłonek naczyń tkanek zarówno prawidłowych, jak i chorobowo zmienionych. Natomiast makrocząsteczki oraz koniugaty typu polimer-substancja lecznicza nie przenikają przez warstwę śródbłonek naczyń włosowatych tkanek prawidłowych, ale dość łatwo przedostają się z systemu krążenia wewnątrzustrojowego do tkanek guza nowotworowego – z powodu upośledzenia układu drenażu limfatycznego chorych tkanek. Następuje zmniejszenie klirensu leku (objętość krwi lub osocza oczyszczona z leku w jednostce czasu) z tkanki nowotworowej, co prowadzi do zatrzymywania i gromadzenia koniugatu w guzie [79, 82–85].

Planowe uwolnienie substancji leczniczej z koniugatu może nastąpić w przestrzeni wewnątrz- lub zewnątrzkomórkowej. Można np. wykorzystać różnicę pH tkanki guza nowotworowego i tkanek prawidłowych i to, że niektóre wiązania ulegają rozerwaniu w środowisku o mniejszym pH. Podstawą procesu uwalniania leku może być też rozkład połączenia nośnik-substancja lecznicza w warunkach fizjologicznych. Za przechodzenie makrocząsteczek przez błonę komórkową odpowiada mechanizm endocytozy fazy płynnej (czyli wchłaniania



Rys. 2. Internalizacja kompleksu nośnik-substancja lecznicza oraz jego degradacja wewnątrzkomórkowa z następującym uwolnieniem substancji czynnej

Fig. 2. Internalization of carrier-drug complex and its intracellular degradation with subsequent release of active substance

pływu i cząstek stałych przez małe pęcherzyki, zazwyczaj o średnicy <150 nm, a następnie ich transport do wnętrza komórki), adsorpcyjnej lub z udziałem receptorów (rys. 2) [79, 83].

KONIUGATY POLIURETANOWE I ICH ZASTOSOWANIE W FARMACJI

Technologia systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych to jedna z najszybciej rozwijających się dziedzin farmacji. Wielkocząsteczkowe proleki, systemy dostarczania substancji leczniczych oraz systemy terapeutyczne charakteryzują się wyjątkowymi właściwościami farmakokinetycznymi, odpowiednią dystrybucją substancji leczniczych w organizmie i skutecznością farmakologiczną [10–20].

Systemy dostarczania substancji leczniczych wytworzone z udziałem biodegradowalnych PUR mogą występować w różnej formie: (a) nano/mikro układów ziarnistych, takich jak: micelle, nanocząstki, nanokapsułki, mikrosfery i granulki [4, 86], (b) systemów membranowych (błony, pianki) [4, 87, 88], (c) układów matrycowych, takich jak żele lub rusztowania [4, 89, 90]. Profile uwalniania substancji leczniczych z poliuretanowych matryc są często rozpatrywane w odniesieniu do składu surowcowego, początkowego obciążenia lekiem (ang. *initial drug-loading*) oraz szybkości biodegradacji PUR. Na kinetykę uwalniania substancji leczniczych z matrycy PUR wpływają również: ciężar cząsteczkowy, polidispersyjność, morfologia (czyli udział fazy krystalicznej i amorficznej), zdolność do absorpcji wody [4], a także pH środowiska i obecność enzymów.

Biomedyczne PUR otrzymane z PEG oraz PCL poddane biodegradacji i oceniano wpływ udziału poszczególnych segmentów miękkich na podatność na hydrolizę w warunkach fizjologicznych. Stwierdzono, że wraz ze wzrostem stosunku molowego PEG/PCL, rosła też szybkość biodegradacji w obecności różnych mikroorganizmów [86]. Reddy i współpracownicy zbadali szybkość biodegradacji PUR syntezowanych z LDI, butano-1,4-diaminy

i PCL (o ciężarach cząsteczkowych, odpowiednio, $M_n = 530, 1250$ i 2000) oraz kinetykę uwalniania z nich sulfametoksazolu (w środowisku buforu fosforanowego – PBS, pH = 7,4) [91]. Sulfametoksazol jest antybiotykiem bakteriostatycznym należącym do grupy sulfonamidów, inhibitorem syntezy kwasu foliowego. Z białkami osocza łączy się w 65 % i ma zdolność przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. Na skutek szybkiego wydalania lek ten osiąga duże stężenie w moczu, dzięki temu jest stosowany w leczeniu ostrych i przewlekłych zakażeń dróg moczowych, najczęściej w połączeniu z trimetoprimem [92]. Okazało się, że szybkość uwalniania substancji leczniczej zależy przede wszystkim od ciężaru cząsteczkowego PCL. Degradacja PUR otrzymanego z PCL o $M_n = 530$ trwała niespełna 3 h (w środowisku 1 M NaOH, w temp. 37 °C), podczas gdy degradacja PUR otrzymanych z PCL o $M_n = 1250$ lub 2000 trwała, odpowiednio, 20 h i 96 h. Obserwowane zmniejszenie szybkości degradacji było spowodowane większą hydrofobowością biomateriału. Ponadto, w wyniku użycia PCL o większym ciężarze cząsteczkowym nastąpił wzrost krystaliczności poliuretanu, co z kolei skutkowało mniejszą absorpcją wody. Matryce o większej krystaliczności zdecydowanie wolniej uwalniały sulfametoksazol [91].

Szybkość uwalniania substancji leczniczej może być modyfikowana dzięki wykorzystaniu poliuretanu o różnej podatności na degradację i/lub o odpowiedniej temperaturze zeszczenia (T_g). Zastosowanie polimeru o wyższej wartości T_g pozwala na szybszą dyfuzję substancji leczniczej z matrycy, będącą efektem zwiększenia mobilności łańcuchów makrocząsteczek. Ponadto, osłabieniu ulegają wiązania wodorowe lub hydrofobowe interakcje między PUR a substancją leczniczą [93]. Szybkość uwalniania substancji leczniczych z matryc PUR można również regulować za pomocą wytwarzanych w materiale różnego rodzaju porów o rozmaitych wymiarach. Kim i współpracownicy w syntezie porowatych PUR zastosowali D-mannitol, albuminy surowicy bydlęcej (BSA), PEG-1450 jako segmenty elastyczne oraz różne reagenty porotwórcze. W pracach [94] wyznaczano profile uwalniania cefadroksilu z otrzymanych matryc PUR. Cefadroksyl to półsyntetyczna cefalosporyna I generacji, antybiotyk o szerokim spektrum działania bakteriobójczego, stosowany w zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych. Mechanizm jego działania polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii [95]. Ilość substancji leczniczej uwalnianej z poliuretanowych struktur określano metodą chromatografii HPLC, a zmiany morfologiczne powierzchni matryc polimerowych obserwowano za pomocą mikroskopu SEM. Najszybsze uwalnianie cefadroksilu stwierdzono w wypadku użycia matrycy PUR otrzymanego z udziałem BSA [94].

Obecność fragmentów PEG w łańcuchu koniugatu poliuretan-substancja lecznicza zwiększa hydrofilowość systemu terapeutycznego. Zbadano kinetykę uwalniania tobramycyny z systemów PUR syntezowanych z trimery

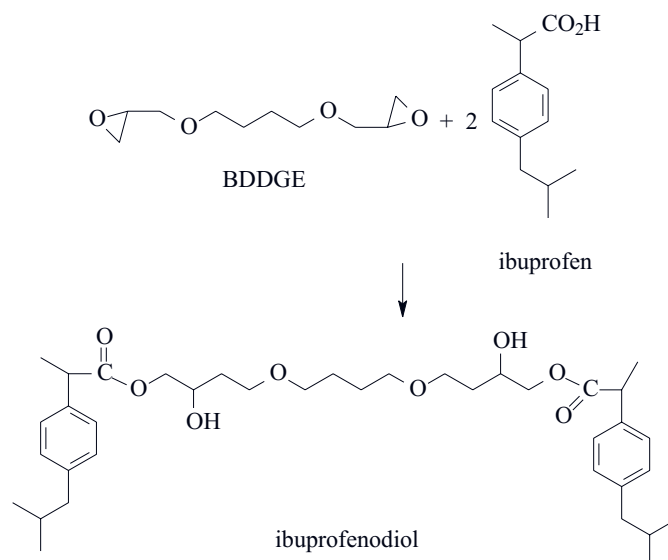
HDI i dioli poliestrowych (kopolimerów ϵ -kaprolaktonu, glikolidu, rac-laktydu i PEG 600) [96]. Tobramycyna {[4-amino-2-{4,6-diamino-3-[3-amino-6-(aminometylo)-5-hydroksyoksan-2-yl]oksy-2-hydroksycykloheksylo}oksy-6(hydroksymetylo)oksan-3,5-diol]} jest antybiotykiem aminoglikozydowym o działaniu bakteriobójczym, szczególnie aktywnym wobec pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*). Mechanizm działania tobramycyny, podobnie jak innych aminoglikozydów, polega na blokowaniu syntezy białek bakteryjnych wskutek nieodwracalnego wiązania z podjednostką 30S rybosomu, co powoduje tworzenie się białek o niewłaściwej sekwencji aminokwasowej (tzw. białek nonsensownych) [92, 95]. Stwierdzono, że z matrycy PUR otrzymanej z PEG (jako segmentu miękkiego) uwolniło się 95 % tobramycyny. Dla porównania, w takich samych warunkach badania dostępności farmaceutycznej, z PUR niezawierających w swojej strukturze fragmentów PEG uwolniło się tylko 40 % substancji leczniczej [96].

Znane są również koniugaty poliuretan-ibuprofen, w których PUR otrzymano z wykorzystaniem TDI jako składnika izocyjanianowego [97]. W reakcji ibuprofenu z eterem diglicydylowym butano-1,4-diolu (BDDGE) uzyskano cząsteczkę zbudowaną z dwóch jednostek ibuprofenu połączonych łącznikiem BDDGE (Schemat C).

Zsyntezowany ibuprofenodiol poddano następnie reakcji z TDI i PEG 6000. Uwalnianie ibuprofenu rozpoczęło się po 2 h w temp. 37 °C w środowisku PBS. Po upływie 20 h biodegradacji zaobserwowano uwolnienie ok. 30 % ibuprofenu z matrycy PUR, ale już po 3 h trwania procesu w roztworze pojawiły się aromatyczne produkty rozkładu fragmentów uretanowych [97].

Przykładem wykorzystania matryc poliuretanowych w charakterze nośników leków przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych jest koniugat PUR-norfloksacyna (schemat D) [10].

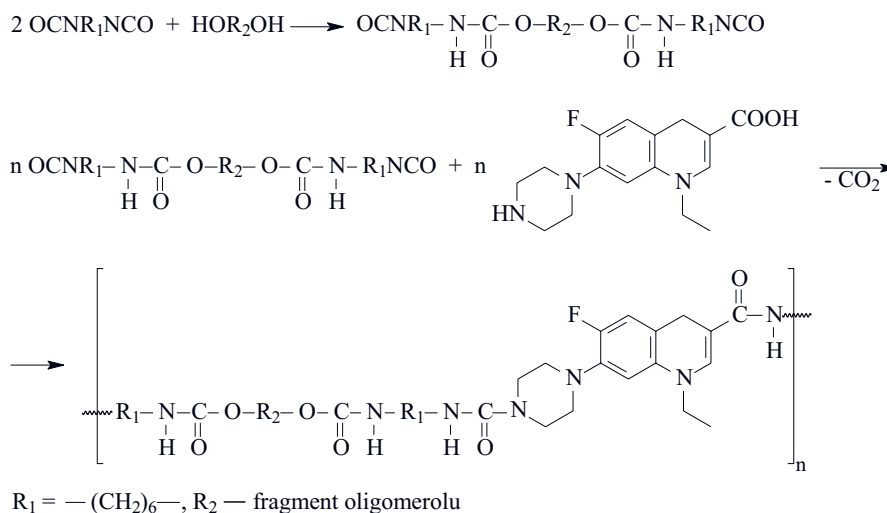
Norfloksacyna (NOR) należy do II generacji fluorochinolonów, stanowiących nową ważną klasę leków



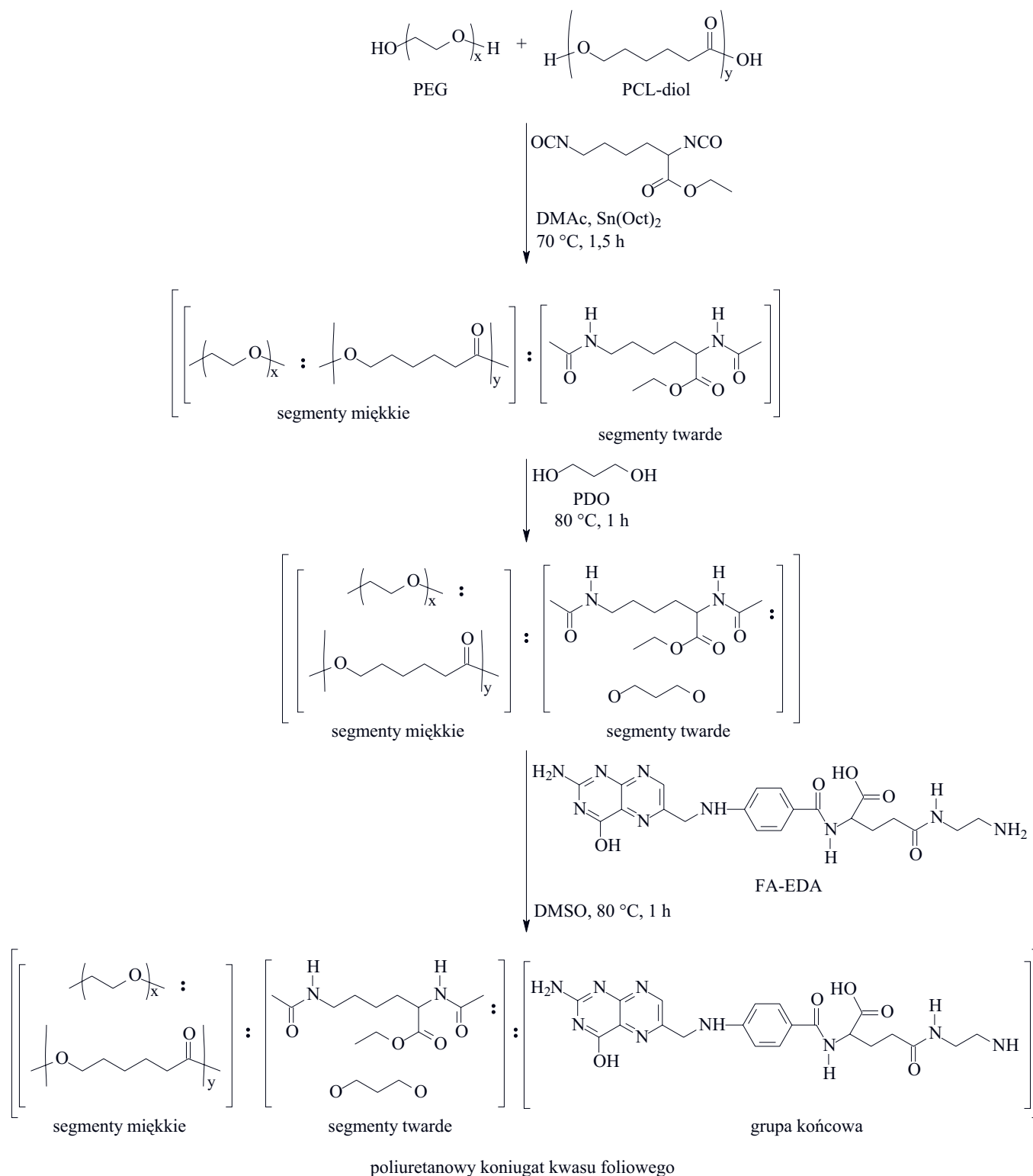
Schemat C

przeciwbakteryjnych stosowanych w leczeniu infekcji. Skutecznie niszczy ona bakterie i/lub zapobiega ich wzrostowi. Pierwszym chinolonem o stwierdzonych właściwościach klinicznych była właśnie norfloksacyna [92, 95]. Ostatnie badania wykazały również, że interakcja DNA z NOR może być wykorzystana w projektowaniu leków przeciwnowotworowych [98]. Przeprowadzono wstępne prace nad otrzymywaniem nanocząstek wypełnionych polimerem z zaadsorbowaną cząsteczką NOR [99]. Działanie przeciwbakteryjne norfloksacyny wzmacnia się w wyniku przyłączenia jej za pomocą wiązania chemicznego do biodegradowalnych oligomerów [10].

Otrzymano również poliuretanowe koniugaty ciprofloksacyny (CIP) – syntetycznego antybiotyku należącego także do grupy fluorochinolonów. Jest to chinolon III generacji o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, łatwo przenikający przez większość tkanek [92,



Schemat D



Schemat E

95]. Badano szybkość uwalniania CIP z syntezowanych koniugatów poliuretanowych w warunkach *in vitro*. Stwierdzono, że szybkość ta zależy głównie od rodzaju polioliu zastosowanego w syntezie PUR i może być skutecznie modyfikowana [100].

Kolejnym przykładem poliuretanowych koniugatów leków przeciwnowotworowych jest połączenie PUR z fluorouracylem (5-FU) — jednym z najczęściej stosowa-

nych chemioterapeutyków, wykorzystywanym głównie w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy, raka piersi, nowotworów przewodu pokarmowego, raka głowy i szyi oraz raka jajnika. Badania kinetyki uwalniania 5-FU z poliuretanowych koniugatów przeprowadzono w warunkach *in vitro*. Liniowe koniugaty PUR otrzymano w reakcji diolu ϵ -kaprolaktonu, diolu L-laktydu lub kopolimerów ϵ -kaprolaktonu i rac-laktydu z adypinianem

oligoetylenowym z HDI. Stwierdzono, że szybkość uwalniania 5-FU z wytworzonych PUR zależy od rodzaju użytych jednostek oligoestrowych oraz składu segmentów miękkich i sztywnych [31].

Badano również możliwość zastosowania poliuretanowych koniugatów morfiny. W tym celu przeprowadzono hydrolizę takich koniugatów w warunkach zbliżonych do fizjologicznych i oznaczano stężenie uwalnianej substancji czynnej w funkcji czasu. Stwierdzono, że w łagodnych warunkach biodegradacji PUR hydrolizuje w niewielkim stopniu. Zwiększenie udziału PEG w łańcuchu PUR spowodowało przyspieszenie uwalniania morfiny z koniugatów. Wykazano również, że wzrost ciężaru cząsteczkowego PUR wpływa korzystnie na stabilność hydrolityczną nośnika polimerowego [7].

W pracy [86] Yu i wspólr. opisali micelarne poliuretanowe nośniki substancji leczniczych. Serię biodegradowalnych koniugatów folianowych (FPURs) autorzy syntezowali przy użyciu PEG i PCL, LDI i propano-1,3-diolu. Grupy końcowe otrzymywanych koniugatów poliuretanowych stanowiły fragmenty strukturalne pochodzące od adduktów kwas foliowy-etylenodiamina (FA-EDA) (schemat E) [86].

Strukturę uzyskanych miceli poliuretanowych potwierdzono metodami dynamicznego rozproszenia światła oraz transmisyjnej mikroskopii elektronowej. Okazało się, że strukturę i właściwości micelarne otrzymanych PUR można modyfikować zmieniając zawartość PEG w segmentach miękkich. Badania wykazały możliwość zsyntezowania wieloblokowych kopolimerów amfifilowych, których działanie jest skierowane bezpośrednio do miejsca występowania guza [w wyniku wprowadzenia kwasu foliowego (FA) do zewnętrznej warstwy miceli], i które mogą być bardzo efektywnymi biodegradowalnymi nośnikami FA. Stwierdzono, że „sprzężenie” FA z micelą PUR zwiększa wychwytywanie substancji leczniczej przez komórki nowotworowe za pomocą receptorów FA. Stabilność, stosunkowo niski koszt wytwarzania, brak immunogenności i niewielki ciężar cząsteczkowy FA sprawiają, że stosowanie tej substancji czynnej jest korzystniejsze niż stosowanie naturalnego przeciwciała [86].

PODSUMOWANIE

Liczba prac badawczych dotyczących otrzymywania nowych poliuretanowych koniugatów substancji leczniczych o właściwościach przeciwnowotworowych i przeciwbakteryjnych systematycznie rośnie. Różnorodność budowy poliuretanów, możliwość ich modyfikacji zarówno chemicznej, jak i fizycznej, a także znaczna ich biodegradacyjność, niewielka cytotoksyczność oraz dobre właściwości mechaniczne sprawiają, że są to materiały, które mogą znaleźć praktyczne zastosowanie w systemach dostarczania substancji leczniczych.

Obecnie preparaty z udziałem poliuretanowych nośników leków nie są jeszcze dostępne w handlu. Należy

się jednak spodziewać, że intensywnie prowadzone w wielu ośrodkach naukowych oraz przemysłowych badania laboratoryjne i przedkliniczne pozwolą w najbliższej przyszłości na wprowadzenie do lecznictwa takiego typu postaci leków.

Wykaz skrótów:

BDDGE – eter diglicydyłowy butano-1,4-diolu
 BSA – albumina surowicy bydłowej
 CIP – cyprofloksacyna
 DIC – diizocyjanian/-y
 DNA – kwas deoksyrybonukleinowy
 EDA – etylenodiamina
 FA – kwas foliowy
 FPURs – biodegradowalne poliuretanowe koniugaty folianowe
 5-FU – 5-fluorouracyl
 HDI – 1,6-diizocyjanian heksametylenu
 IC – izocyjanian/-y
 LDI – diizocyjanian L-lizyny
 MDA – 4,4'-metylenodianilina
 MDI – 4,4'-diizocyjanian difenylometanu
 NOR – norfloksacyna
 PBS – bufor fosforanowy
 PCL – poli(ε-kaprolakton)
 PEG – glikol polioksyetylenowy
 PLA – poli(L-laktyd)
 poly(TU) – poli(uretan trimetylenu)
 PUR – poliuretan/-y
 TDA – toluenodiamina
 TDI – diizocyjanian toluilenu
 THF – tetrahydrofuran
 TU – uretan trimetylenu

LITERATURA

- [1] Florjańczyk Z., Penczek S.: „Chemia polimerów tom III”, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa 1998. [2] Khandare J., Minko T.: *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2005.09.004> [3] Florjańczyk Z., Penczek S.: „Chemia polimerów tom II”, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa 2002. [4] Cherng J.Y., Hou T.Y., Shih M.F., Talsma H., Hennink W.E.: *Int. J. Pharm.* **2013**, 450, 145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.063> [5] Dulińska-Molak I., Ryszkowska J.: *Czasopismo Techniczne (Technical Transactions)* **2009**, 3, 81. [6] Gao X., Guo Y., Tian Y., Li S., Zhou S., Wang Z.: *Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.* **2011**, 384, 2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.11.037> [7] Mahkam M., Sharifi-Sanjani N.: *Polym. Degrad. Stab.* **2003**, 80, 199. [http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910\(02\)00388-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910(02)00388-9) [8] Rattner B.D., Allen G., Bevington J.: „Comprehensive polymer science”, Pergamon Press, Oxford UK 1989, vol. 7. [9] Grant G.J., Vermeulen K., Zakowski M.I., Stenner M., Turndorf H., Largenman L.: *Anesth. Analg.* **1994**, 79, 706,

- <http://dx.doi.org/10.1213/0000539-199410000-00015>
- [10] Sobczak M., Nurzyńska K., Kołodziejcki W.L.: *Molecules* **2010**, *15*, 842. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15020842>
- [11] Jagur-Grodzinski J.: *React. Funct. Polym.* **1999**, *39*, 99. [http://dx.doi.org/10.1016/S1381-5148\(98\)00054-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1381-5148(98)00054-6) [12] Uhrich K.E., Cannizzaro S.M., Langer R.S., Shakesheff K.M.: *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3181. <http://dx.doi.org/10.1021/cr940351u> [13] Veronese F.M., Morpurgo M.: *Farmaco* **1999**, *54*, 497. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X\(99\)00066-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X(99)00066-X) [14] Hoste K., De Winne K., Schacht E.: *Int. J. Pharm.* **2004**, *277*, 119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.07.016> [15] Ouchi T., Ohya Y.: *Prog. Polym. Sci.* **1995**, *20*, 211. [http://dx.doi.org/10.1016/0079-6700\(94\)00031-V](http://dx.doi.org/10.1016/0079-6700(94)00031-V) [16] Garnett M. C.: *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *53*, 171. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00227-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00227-7) [17] Merkli A., Tabatabay C., Gurny R., Heller J.: *Prog. Polym. Sci.* **1998**, *23*, 563. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6700\(97\)00048-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6700(97)00048-8) [18] Järvinen T., Järvinen K.: *Adv. Drug Del. Rev.* **1996**, *19*, 203. [http://dx.doi.org/10.1016/0169-409X\(95\)00107-I](http://dx.doi.org/10.1016/0169-409X(95)00107-I) [19] Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejcki W.L., Kuźmicz R.: *Polimery* **2007**, *52*, 411. [20] Olędzka E., Sobczak M., Kołodziejcki W.L.: *Polimery* **2007**, *52*, 795. [21] Król P.: *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *52*, 915. [22] Oertel G.: „Polyurethane Handbook”; Hanser Publishers, Munich, Germany 1994. [23] Li W.B., Zhou C., Cao C.B., Li M.S.: *Chin. J. Mech. Eng.* **2011**, *30*, 130. [24] Zdrahala R.J., Zdrahala I.J.: *J. Biomater. Appl.* **1999**, *14*, 67. [25] Sun X., Gao H., Wu G., Wang Y., Fan Y., Ma J.: *Int. J. Pharm.* **2011**, *412*, 52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.04.007> [26] Wirpsza Z.: „Polyurethanes: Chemistry, Technology and Application”, Ellis Horwood/Prentice-Hall, London, UK 1993. [27] Kuran W., Sobczak M., Listoś T., Dębek C., Florjańczyk Z.: *Polymer* **2000**, *41*, 8531. [http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00197-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00197-X) [28] Rokicki G., Piotrowska A.: *Polymer* **2002**, *43*, 2927. [http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861\(02\)00071-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861(02)00071-X) [29] Neffgen S., Keul H., Höcker H.: *Macromolecules* **1997**, *30*, 1289. <http://dx.doi.org/10.1021/ma9610774> [30] Kusan J., Keul H., Höcker H.: *Macromolecules* **2001**, *34*, 389. <http://dx.doi.org/10.1021/ma000535c> [31] Sobczak M., Hajdaniak M., Goś P., Olędzka E., Kołodziejcki W.L.: *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 914. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.006> [32] Di Battista G., Peerlings H.W.I., Kaufhold W.: *Rubber World* **2003**, *227*, 39. [33] Irusta L., Fernandez-Berridi M.J.: *Polymer* **2000**, *41*, 3297. [http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861\(99\)00548-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00548-0) [34] Ibarboure E., Baron A., Papon E., Rodriguez-Hernandez J.: *Thin Solid Films* **2009**, *517*, 3281. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tsf.2008.12.024> [35] Kim B.S., Kim B.K.: *J. Appl. Polym. Sci.* **2005**, *97*, 1961. <http://dx.doi.org/10.1002/app.21984> [36] Frish K.C., Dieter J.A.: *Polym. Plast. Tech. Eng.* **1975**, *4*, 1. <http://dx.doi.org/10.1080/03602557509409244> [37] Tomczyk K.M., Pawłowski P., Parzuchowski P.G., Rokicki G.: *Chemic* **2010**, *64*, 284. [38] Ulery B.D., Nair L.S., Laurencin C.T.: *J. Polym. Sci., Part B* **2011**, *49*, 832. <http://dx.doi.org/10.1002/polb.22259> [39] Arjun G.N., Ramesh P.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2012**, *100 A*, 3042. [40] Paturej M., El Fray M.: *Polimery* **2009**, *54*, 611. [41] Tomczyk K.M., Parzuchowski P.G., Kozakiewicz J., Przybylski J., Rokicki G.: *Polimery* **2010**, *55*, 366. [42] Łukaszczyk J., Jelonek P., Trzebicka B.: *Polimery* **2008**, *53*, 433. [43] Ping P., Wang W., Chen X., Jing X.: *J. Polym. Sci. Polym. Phys.* **2007**, *45*, 557. <http://dx.doi.org/10.1002/polb.20974> [44] Caracciolo P.C., Buffa F., Abraham G.A.: *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2009**, *20*, 145. <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-008-3561-8> [45] Cao Q., Chen S., Hu J., Liu P.: *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *106*, 993. <http://dx.doi.org/10.1002/app.25997> [46] Guillaume S.M.: *Eur. Polym. J.* **2013**, *49*, 768. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.10.011> [47] Báez J.E., Marcos-Fernández Á.: *React. Funct. Polym.* **2012**, *72*, 349. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2012.03.004> [48] Li Z., Li J.: *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 14 763. <http://dx.doi.org/10.1021/jp4094063> [49] Li Z., Zhang Z., Li Liu K., Ni X., Li J.: *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 3977. <http://dx.doi.org/10.1021/bm3012506> [50] Marchant R.E., Zhao Q., Anderson J.M., Hiltner A.: *Polymer* **1987**, *28*, 2032. [http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861\(87\)90037-1](http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861(87)90037-1) [51] Szycher M., Poirier V.L., Dempsey D.J.: *J. Elastomers Plast.* **1983**, *15*, 81. <http://dx.doi.org/10.1177/009524438301500205> [52] Pinchuk L.: *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **1995**, *6*, 225. <http://dx.doi.org/10.1163/156856294X00347> [53] Tang Y.W., Labow R.S., Santerre J.P.: *Biomaterials* **2003**, *24*, 2805. [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00081-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00081-4) [54] Guan J., Wagner W.R.: *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 2833. <http://dx.doi.org/10.1021/bm0503322> [55] Gogolewski S., Gorna K.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2007**, *80*, 94. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.30834> [56] Szycher M., Siciliano A.: *J. Biomater. Appl.* **1991**, *5*, 323. <http://dx.doi.org/10.1177/088532829100500404> [57] Do Luu H.M., Hutter J.C.: *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *53*, 276. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(2000\)53:3%3C276::AID-JBM13%3E3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(2000)53:3%3C276::AID-JBM13%3E3.0.CO;2-E) [58] Kaaria K., Hirvonen A., Norppa H., Piirila P., Vainio H., Rosenberg C.: *Analyst* **2001**, *126*, 476. <http://dx.doi.org/10.1039/b009549o> [59] Til H.P., Falke H.E., Prinsen M.K., Willems M.I.: *Food Chem. Toxicol.* **1997**, *35*, 337. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915\(97\)00121-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00121-X) [60] Bogdanov B., Toncheva V., Schacht E., Finelli L., Sarti B., Scandola M.: *Polymer* **1999**, *40*, 3171. [http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861\(98\)00552-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861(98)00552-7) [61] Pitt C.G.: „Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems” (red. Chasin M., Langer R.), Marcel Dekker, New York 1990, str. 71–120. [62] Bil M., Ryszkowska J., Roether J.A., Bretcanu O., Boccaccini A.R.: *Biomed. Mater.* **2007**, *2*, 93. <http://dx.doi.org/10.1088/1748-6041/2/2/006> [63] Adhikari R., Gunatillake P.A., Griffiths I., Tantai L. i in.: *Biomaterials* **2008**, *29*, 3762. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.06.021> [64] Storey R.F., Hickey T.P.: *Polymer* **1994**, *35*, 830. [http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861\(94\)90882-6](http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861(94)90882-6) [65] Guan J., Sacks M.S., Beckman

- E.J., Wagner W.R.: *Biomaterials* **2004**, 25, 85. [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00476-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00476-9) [66] Guelcher S.A., Srinivasan A., Dumas J.E., Didier J.E., McBride S., Hollinger J.O.: *Biomaterials* **2008**, 29, 1762. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.12.046> [67] Hafeman A.E., Zienkiewicz A.E., Zachman A.L., Sung H.J., Nanney L.B., Davidson L.B., Guelcher S.A.: *Biomaterials* **2011**, 32, 419. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.08.108> [68] Labrow R.S., Erfle D.J., Santerre J.P.: *Biomaterials* **1996**, 17, 2381. [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(96\)00088-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(96)00088-9) [69] Phua S.K., Castillo E., Anderson J.M., Hiltner A.: *J. Biomed. Mater. Res.* **1987**, 21, 231. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.820210207> [70] Marchant R.E., Zhao Q., Anderson J.M., Hiltner A.: *Polymer* **1987**, 28, 2032. [http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861\(87\)90037-1](http://dx.doi.org/10.1016/0032-3861(87)90037-1) [71] van Dijkhuizen-Radersma R., Roosma J.R., Kaim P., Metairie S.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2013**, 67, 1294. [72] Huang S.J., Macri C., Roby M., Benedict C., Cameron J.A.: „Urethane Chemistry and Applications” (red. Edwards K.N.), American Chemical Society, Washington, DC 1981, str. 471–487. [73] Campos E., Cordeiro R., Santos A.C., Matos C., Gil M.H.: *Colloid Surf. B-Biointerfaces* **2001**, 88, 477. <http://dx.doi.org/10.1016/j.col-surf.2011.07.037> [74] Podporska J.H., Ip W.Y., Gogolewski S.: 24th European Conference on Biomaterials – Annual Conference of the European Society for Biomaterials, 2011. [75] Eglin D., Grad S., Gogolewski S., Alini M.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2010**, 92, 393. [76] Gogolewski S., Gorna K.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2007**, 80, 94. [77] Harris L.G., Gorna K., Gogolewski S., Richards R.G.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2006**, 77, 304. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.30621> [78] Harris L.G., Gorna K., Gogolewski S., Richards R.G.: *Eur. Cell. Mater.* **2004**, 7, 37. [79] Nevozhay D., Kańska U., Budzyńska R., Boratyński J.: *Postępy Hig. Med. Dośw.* **2007**, 64, 350. [80] Boratyński J.: *Postępy Hig. Med. Dośw.* **1980**, 33, 613. [81] Konieczny L., Piekarska B., Roterman I., Rybarska J., Stopa B., Zemanek G.: *Biotechnologia* **2001**, 3, 37. [82] Haag R., Kratz F.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 1198. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200502113> [83] Allen T.M., Cullis P.R.: *Science* **2004**, 303, 1818. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1095833> [84] Jang S.H., Wientjes M.G., Lu D., Au J.L.: *Pharm. Res.* **2003**, 20, 1337. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1025785505977> [85] Vicent M.J., Duncan R.: *Trends Biotechnol.* **2006**, 24, 39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2005.11.006> [86] Yu L., Zhou L., Ding M., Li J., Tan H., Fu Q., He X.: *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, 358, 376. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2011.03.007> [87] Chen Y., Wang R., Zhou J., Fan H., Shi B.: *React. Funct. Polym.* **2011**, 71, 525. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2011.01.010> [88] Sivak W.N., Zhang J., Petoud S., Beckman E.J.: *Acta Biomater.* **2010**, 6, 144. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2009.06.013> [89] Li B., Brown K.W., Wenke J.C., Guelcher S.A.: *J. Control. Release* **2010**, 145, 221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.04.002> [90] Johnson T.J., Gupta K.M., Fabian J., Albright T.H., Kiser P.F.: *Eur. J. Pharm. Sci.* **2010**, 39, 203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2009.11.007> [91] Reddy T.T., Kano A., Maruyama A., Takahara A.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* **2010**, 21, 1483. <http://dx.doi.org/10.1163/092050609X12518804794785> [92] Zejc A., Gorczyca M.: „Chemia leków”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2004, rozdz. 11. [93] Guo Q., Knight P.T., Mather P.T.: *J. Control. Release* **2009**, 137, 224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.04.016> [94] Kim J.E., Kim S.R., Lee S.H., Lee C.H., Kim D.D.: *Int. J. Pharm.* **2000**, 201, 29. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00388-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00388-4) [95] Janiec W., Krupińska J.: „Farmakodynamika”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2002, rozdz. 28. [96] Hafeman A.E., Zienkiewicz K.J., Carney E., Litzner B., Stratton C., Wenke J.C., Guelcher S.A.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* **2010**, 21, 95. <http://dx.doi.org/10.1163/156856209X410256> [97] Ghosh S., Mandal S.M.: *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* **2008**, 45, 445. <http://dx.doi.org/10.1080/10601320801977707> [98] Hu W., Zhou W., Xia C., Wen X.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (8), 2213. [99] Jeon H.J., Jeong Y.I., Jang M.K., Park Y.K., Nah J.W.: *Int. J. Pharm.* **2000**, 207, 99. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00537-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00537-8) [100] Sobczak M., Ołędzka E., Dębek C.: *Eng. Biomater.* **2011**, 30–34, 106.

Otrzymano 21 X 2013 r.

Rapid Communications

Przypominamy P.T. Autorom, że publikujemy artykuły typu **Rapid Communications. Prace oryginalne wyłącznie w języku angielskim** o objętości 3–4 stron maszynopisu z podwójną interlinią (plus ewentualnie 2–3 rysunki lub 1–2 tabele), którym umożliwiamy szybką ścieżkę druku (ok. 4–5 miesięcy od chwili ich otrzymania przez Redakcję). Artykuł należy przygotować wg wytycznych zamieszczonych we wskazówkach dla Autorów.