

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. II. ZASTOSOWANIE W ANALIZIE FARMACEUTYCZNEJ

Streszczenie — Artykuł stanowi drugą część pracy przeglądowej dotyczącej zastosowania polimerów ze śladem molekularnym w naukach farmaceutycznych. Omówiono przydatność tej klasy polimerów w analizie farmaceutycznej, gdzie polimery ze śladem molekularnym są wykorzystywane do rozdzielania i izolacji substancji leczniczych, jako selektywna faza stacjonarna w chromatografii oraz w procesie ekstrakcji do fazy stałej, jak również jako składniki czujników do oznaczania substancji leczniczych w produktach żywnościowych i różnych postaciach farmaceutycznych.

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

MOLECULARLY IMPRINTED POLYMERS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES. Part II. APPLICATIONS IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

Summary — This paper constitutes a second part of the review on the applications of molecularly imprinted polymers (MIPs) in pharmaceutical sciences. The applicability of these special polymers in pharmaceutical analysis for the selective separation and isolation of drugs in solid stationary phase chromatography, in solid phase extraction, as sensors or sensor components in the characterization of pharmaceutical compounds in food products as well as in various pharmaceutical forms has been discussed.

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

Polimery ze śladem molekularnym stanowią klasę nowoczesnych materiałów wykazujących zdolność do selektywnej i wielokrotnej adsorpcji określonych cząsteczek. Proces powstawania śladu molekularnego jest związany z komplementarnością potencjałów elektrosta-

tycznych i sterycznych oddziaływujących cząsteczek, a jego podstawy omówiono w Cz. I [1].

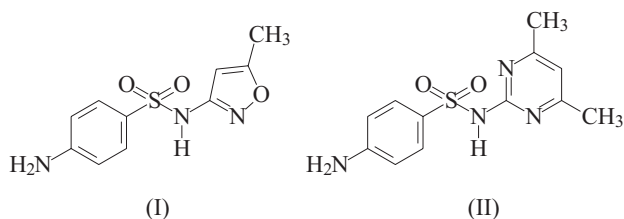
Polimery ze śladem molekularnym wykorzystuje się do rozdzielania i izolacji substancji leczniczych, stanowią one selektywną fazę stacjonarną w chromatografii oraz

w procesie ekstrakcji do fazy stałej. Znalazły również zastosowanie jako składniki czujników do oznaczania substancji leczniczych. W naukach farmaceutycznych są używane w syntezie leków, w technologii postaci leku w charakterze nośników uwalniających substancję leczniczą, w analizie leków do rozdziału i ilościowego oznaczania substancji leczniczej w różnych postaciach farmaceutycznych, w farmakologii i toksykologii do izolowania substancji leczniczych i związków toksycznych z materiału biologicznego, w farmakognozji do izolowania i oczyszczania substancji leczniczych pochodzenia roślinnego, w bromatologii do oceny zawartości substancji leczniczych i toksycznych w produktach spożywczych a także w analizie skażenia środowiska naturalnego.

ZASTOSOWANIE W ANALIZIE FARMACEUTYCZNEJ DO ROZDZIAŁU I IZOLACJI SUBSTANCJI LECZNICZYCH

Najczęściej wykorzystywaną metodą rozdziału i oznaczania substancji leczniczych w rozmaitych postaciach farmaceutycznych, zalecaną przez różne farmakopee, jest wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją UV. Powszechnie stosowane wypełnienia kolumn chromatograficznych charakteryzują się niewielką selektywnością rozdziału. Celem poszukiwań są zatem nowe materiały, które wydajnie i selektywnie rozdzielająby składniki analizowanych postaci farmaceutycznych, np. tabletek [2]. Wspomniane wymagania spełniają polimery ze śladem molekularnym, które stanowią wypełnienie kolumn chromatograficznych używanych w analizie leków.

Zheng i współpr. [2] oraz Liu i współpr. [3] przedstawili syntezę polimeru ze śladem molekularnym sulfametoksazolu [wzór (I)] otrzymanego w postaci bloku i będącego kopolimerem akryloamidu i 4-winylopirydyny oraz dimetakrylanu glikolu etylenowego. Rozpuszczalnikami (porogenami) były, odpowiednio, acetonitryl



oraz dimetyloformamid (DMF) i 1-dodekanol (w tym przypadku polimeryzację prowadzono techniką w bloku, bezpośrednio w kolumnie chromatograficznej). Autorzy użyli równomolowych ilości monomerów funkcyjnych. Sulfametoksazol to lek z grupy sulfonamidów stosowany w infekcjach dróg oddechowych i zakażeniach układu moczowego. W licznych preparatach występuje w połączeniu z innymi sulfonamidami oraz trimetoprimem. Synergizm sulfametoksazolu i trimetoprimu rozszerza spektrum ich przeciwbakteryjnego działania. Efektywny rozdział składników tabletek na kolumnach

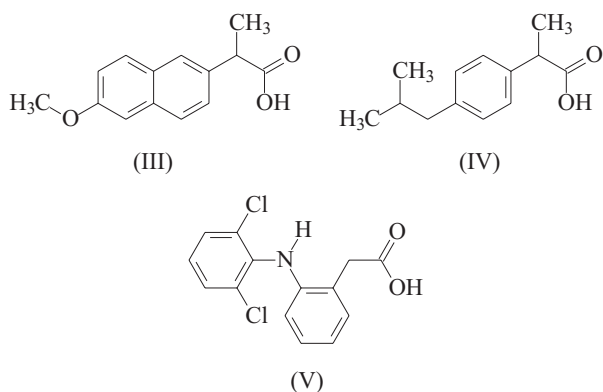
chromatograficznych wypełnionych polimerem ze śladem molekularnym umożliwił dokładne określenie składu ilościowego substancji leczniczych a przedstawiona w pracy analiza zawartości sulfametoksazolu w wybranych produktach handlowych potwierdziła deklarowaną przez producenta ilość tej substancji. Podobną pracę przedstawili Hung i współpr. [4], którzy otrzymali polimer ze śladem molekularnym sulfametazyny [wzór (II)], również sulfonamidu, w Polsce dostępnego wyłącznie w preparatach weterynaryjnych.

Wśród innych substancji leczniczych, oznaczanych ilościowo po rozdziale na fazie stacjonarnej, będącej polimerem ze śladem molekularnym, należy wymienić: alkaloidy tropanowe, atropinę i skopolaminę [5] oraz leki przeciwdrgawkowe [6].

Jedną z powszechniej stosowanych metod izolowania substancji leczniczych i toksycznych zawartych w próbkach biologicznych jest ekstrakcja do fazy stałej. Omawianą metodę cechują: selektywna adsorpcja, ilościowa desorpcja, możliwość analizy substancji występujących w bardzo małych stężeniach, powtarzalna wydajność, czystość ekstraktów, krótki czas przygotowania próbek oraz niewielkie koszty procesu. Selektywność wypełnień kolumnienek standardowo używanych w ekstrakcji do fazy stałej jest jednak niewystarczająca i często następuje adsorpcja całych grup związków o podobnych właściwościach fizykochemicznych, co utrudnia późniejsze oznaczenie konkretnego związku.

Korzyścią wynikającą z zastosowania polimerów ze śladem molekularnym jako fazy stacjonarnej w ekstrakcji do fazy stałej jest możliwość selektywnego zagęszczania próbki, w której oznaczany związek występuje w bardzo małym stężeniu, oraz duże wydajności elucji, czyli odzysku rozdzielanego związku [7]. Wielu autorów poszukuje materiałów o dużym stopniu jednorodności, które zapewniłyby powtarzalność procesu ekstrakcji do fazy stałej i poprawiły parametry adsorpcji. Jednorodność ziaren eliminuje bowiem wahania ciśnienia i różnice szybkości nałożenia analitu. Oba te parametry bezpośrednio wpływają na wydajność procesu ekstrakcji do fazy stałej. Otrzymane techniką polimeryzacji w roztworze ziarna charakteryzują się regularnym kształtem i dobrze upakowują się w kolumnienkach ekstrakcyjnych [8].

Z toksykologicznego punktu widzenia szybka diagnostyka i identyfikacja substancji leczniczej stanowią warunek skuteczności terapii w przypadku przedawkowania, nadużycia lub błędnego przyjęcia leku. Caro i współpr. [7] otrzymali polimer ze śladem molekularnym naproksenu [wzór (III)]. Naproksen to substancja lecznicza z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Leki z tej grupy są używane powszechnie a ich nadużywanie może doprowadzić do poważnych i szkodliwych efektów ubocznych. W syntezie polimeru autorzy [7] zastosowali 4-winylopirydynę w charakterze monomeru funkcyjnego oraz dimetakrylan glikolu etylenowego jako czynnik sieciujący, poro-

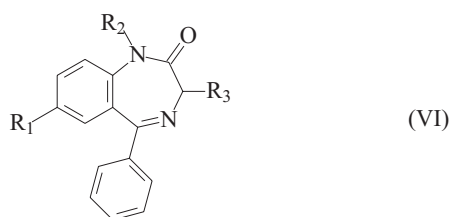


genem był toluen. Wytworzony w postaci bloku polimer był następnie pokruszony i przesiany przez sита analityczne w celu uzyskania ziaren o średnicy 25–38 μm , optymalnej dla materiału użytego jako faza stacjonarna w ekstrakcji do fazy stałej. Otrzymany polimer adsorbował naproksen oraz związki o zbliżonej strukturze (lub posiadające identyczne fragmenty strukturalne), a więc mógł izolować również inne substancje lecznicze z omawianej grupy leków, np.: ibuprofen [wzór (IV)] i diklofenak [wzór (V)], co stanowi dużą zaletę, gdyż leki te są często podawane zamiennie. Autorzy zoptymalizowali procedury ekstrakcji do fazy stałej, dobierając odpowiednie rozpuszczalniki do przemywania i elucji oraz zbadali wpływ złożoności materiału biologicznego (w tym przypadku moczu) na adsorpcję i desorpcję oznaczanych związków.

Za pomocą polimerów ze śladem molekularnym izolowano także inne substancje lecznicze, m.in.: antybiotyki z grupy β -laktamów [9], fluorochinolonów [10, 11], makrolidów [12] lub tetracyklin [13], leki antyhiperglikemiczne [14], nasercowe [15], przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne [8, 16–19], leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe [20–22], immunosupresyjne, przeciwnowotworowe i cytostatyki [23–26], leki sterydowe i środki antykoncepcyjne [27, 28].

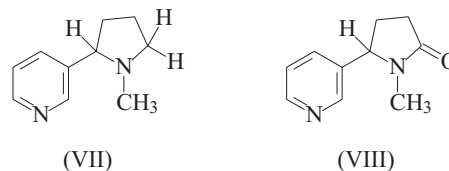
Interesującym przykładem zastosowania polimerów ze śladem molekularnym jest izolowanie diazepam z próbek włosów pobranych *post mortem* (po śmierci) [29]. Diazepam [wzór (VI), $R_1 = -\text{Cl}$, $R_2 = -\text{CH}_3$, $R_3 = -\text{H}$] jest lekiem z grupy benzodiazepin. Wykazuje działanie na centralny system nerwowy, powodując odprężenie psychiczne, jednakże bardzo często jest nadużywany w celu wzmocnienia efektu przyjętego narkotyku.

Materiałem biologicznym powszechnie używanym do oznaczania zawartości leków w organizmie jest krew



lub mocz, który to materiał musi być poddany analizie w ciągu kilku do kilkunastu godzin po pobraniu. Jednoczesne przyjęcie leków i narkotyków może powodować przedawkowanie zakończone zgonem, a analizę toksykologiczną przeprowadza się dopiero po pewnym czasie. Próbkę włosów mogą wówczas stanowić jedyny materiał biologiczny, na podstawie którego określa się przyczynę śmierci. Pobranie włosów jest proste i nieinwazyjne, transport materiału łatwy a próbka może być przechowywana latami. Ze względu jednak na bardzo małe stężenia oznaczanych związków we włosach stosuje się polimery ze śladem molekularnym pozwalające na selektywne zagęszczenie próbki, w stopniu umożliwiającym późniejsze oznaczenie. Autorzy zaobserwowali, iż otrzymany polimer wykazywał również zdolność adsorpcji innych, obecnych w próbce benzodiazepin, m.in.: oksazepamu [wzór (VI), $R_1 = -\text{Cl}$, $R_2 = -\text{H}$, $R_3 = -\text{OH}$], temazepamu [wzór (VI), $R_1 = -\text{Cl}$, $R_2 = -\text{CH}_3$, $R_3 = -\text{OH}$] i nitrazepamu [wzór (VI), $R_1 = -\text{NO}_2$, $R_2 = -\text{H}$, $R_3 = -\text{OH}$]. Dzięki wysokiej wydajności elucji oznaczyli oni diazepam w próbkach pobranych od 10 osób uzyskując wyniki (w odniesieniu do różnych próbek) w przedziale 0,02–0,68 ng/mg włosów. Autorzy dokonali oznaczenia badanych związków po rozdiale na chromatografii cieczowym połączonym z tandemową spektroskopią mas [29].

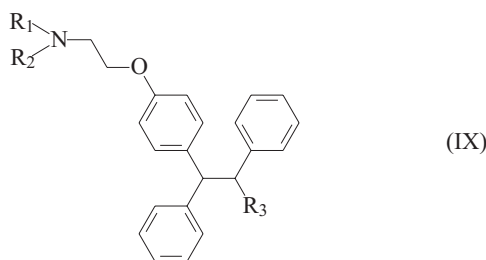
Yang i współpr. [30] zastosowali polimer ze śladem molekularnym nikotyny w analizie włosów pacjentów palących i narażonych na bierne palenie. Nikotyna [wzór



(VII)] i jej metabolit kotynina [wzór (VIII)] są markerami w ocenie stopnia zatrucia organizmu nikotyną oraz w oszacowaniu ekspozycji organizmu na ten czynnik chorobotwórczy.

Dzięki kumulowaniu się nikotyny we włosach, są one odpowiednim materiałem biologicznym do oceny długotrwałej ekspozycji i narażenia na kontakt z tym związkiem. Wykazano, że istnieje również korelacja pomiędzy stężeniem kotyniny we włosach noworodków a intensywnością palenia matki. Użyteczność metody pokazano na próbie 10 osób palących i 10 osób niepalących, ale narażonych na bierne palenie. W przypadku pierwszej grupy wyniki oznaczeń korelowały z ilością wypalanych papierosów.

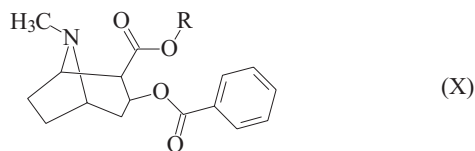
Claude i współpr. [31] otrzymali polimer ze śladem molekularnym kłomifenu [wzór (IX), $R_1, R_2 = -\text{C}_2\text{H}_5$, $R_3 = -\text{Cl}$] będący kopolimerem kwasu metakrylowego i dimetakrylanu glikolu etylenowego lub kopolimerem kwasu metakrylowego, styrenu i dimetakrylanu glikolu etylenowego. W obu przypadkach porogiem był acetonitryl. Uzyskane polimery przebadano pod względem przydat-



ności w analizie antydopingowej do wykrywania obecności tamoksyfenu [wzór (IX), $R_1, R_2 = -CH_3$, $R_3 = -C_2H_5$].

Tamoksyfen to niesterydowy związek o działaniu antyestrogenowym, stosowany w leczeniu nowotworu sutka, często jednak jest nadużywany przez sportowców. Od kilku lat Międzynarodowy Komitet Olimpijski zakazał używania tego związku, a obecność tamoksyfenu i jego metabolitów w moczu sportowców jest uznawana za doping. Do prawidłowego oznaczenia próbek w analizie antydopingowej jest niezbędny materiał ekstrakcyjny, który będzie wykazywał zdolność do izolacji określonego związku i jego metabolitów, będzie charakteryzował się wysoką wiarygodnością a czas badania będzie krótki. Oznaczenie o wysokiej wiarygodności można uzyskać wyłącznie wówczas, gdy matryca polimerowa nie będzie dodatkowo uwalniać żadnych związków interferujących w oznaczaniu. Wydajne usunięcie cząsteczek wzorca użytych w syntezie polimeru ze śladem molekularnym, jest pracochłonne i długotrwałe. Autorzy [32] rozwiązali ten problem stosując w syntezie polimeru kłomifen, gdyż związek ten nie przeszkadzał w oznaczeniu tamoksyfenu. Identyczne wymagania stawia się materiałom wykorzystywanym w testach na obecność substancji narkotycznych w organizmie. Zurutuza i współpr. [33] otrzymali polimer ze śladem molekularnym anilidu benzoilekgoniny [wzór (X), $R = -NHC_6H_5$]. W wyniku inicjowanej fotochemicznie wolnorodnikowej polimeryzacji autorzy otrzymali dwa rodzaje kopolimerów kwasu metakrylowego i odpowiednio dimetakrylanu glikolu etylenowego lub trimetakrylanu 2-etylo-2-(hydroksymetylo)propa-1,3-diolu. Bardziej selektywny polimer zawierający trimetakrylan 2-etylo-2-(hydroksymetylo)propa-1,3-diolu wykorzystano w analizie obecności kokainy [wzór (X), $R = -CH_3$]. Kokaina powoduje silny skurcz naczyń krwionośnych i pobudzenie psychoruchowe. W organizmie jest bardzo szybko metabolizowana do ekgoniny i jej pochodnych (obecnych w bardzo małych stężeniach). W tym przypadku autorzy wykorzystali zdolność otrzymanego polimeru do adsorpcji zarówno kokainy, jak i jej metabolitów.

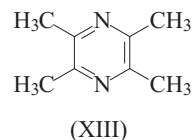
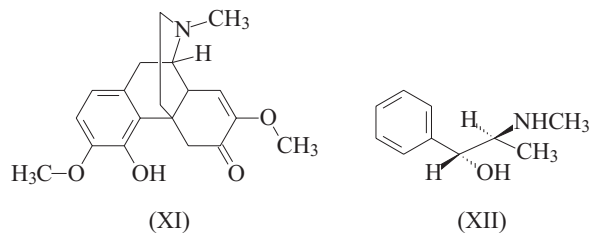
W procesie tworzenia śladu w matrycy polimerowej wykorzystuje się związki organiczne o różnej masie



molowej oraz jony. Drukowanie polimeru jonami metali jest bardzo efektywne a selektywność matrycy zależy od geometrii strefy koordynacyjnej, promienia i ładunku jonu [34]. Jedną z ciekawszych prac opublikowali Andac i współpr. [35, 36], którzy otrzymali polimer drukowany jonami kadmu, o potencjalnym zastosowaniu w procesie detoksykacji krwi. Kadm to wyjątkowo toksyczny metal, uszkadza nerki i kumuluje się w organizmie. W celu detoksykacji krwi z jonów kadmu przeprowadza się hemodializę lub stosuje leczenie wspomagające, polegające na podaniu, również szkodliwych dla człowieka, związków chelatujących. Matrycę otrzymanego przez Andac polimeru stanowił biokompatybilny kopolimer metakrylanu 2-hydroksyetylu i estru metyloвого N-metakryloylo-L-cysteiny, bezpośrednio oddziałyujący z jonami kadmu. Autorzy zbadali morfologię uzyskanych ziaren polimerowych. Na podstawie przeprowadzonych przy użyciu skaningowego mikroskopu elektronowego pomiarów potwierdzono, że w wyniku polimeryzacji w dyspersji otrzymano regularne, sferyczne ziarna. Oceniono również selektywność adsorpcji jonów Cd^{2+} wobec innych jonów, m.in.: Pb^{2+} i Zn^{2+} a także protein obecnych we krwi, tj. albuminy, fibrynogenu oraz γ -globuliny.

Polimery ze śladem molekularnym zostały użyte również w farmakologii i chemii klinicznej jako sorbenty w ekstrakcji do fazy stałej, izolującej m.in. związki endogenne [37]. Znane jest też zastosowanie omawianej klasy materiałów w diagnostyce klinicznej, m.in.: w monitorowaniu miażdżycy [38], cukrzycy [39], chorób nowotworowych [40] lub neurologicznych [41–43].

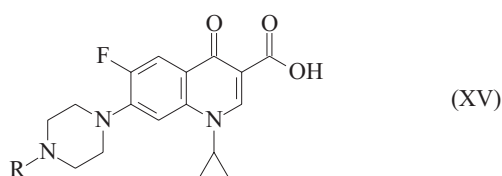
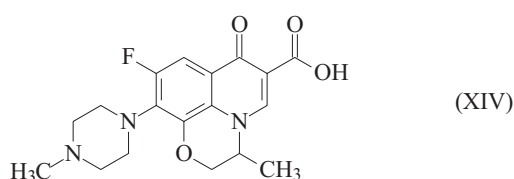
Liczne substancje lecznicze pozyskuje się z surowców roślinnych. Powszechnie wykorzystywane w farmakologii metody izolacji i oczyszczania związków pochodzenia roślinnego są jednak pracochłonne i mało wydajne. W tym przypadku również polimery ze śladem molekularnym posłużyły do pozyskiwania substancji leczni-



czych z roślin. Wśród wielu przykładów takich zastosowań należy wymienić proces izolowania sinomeniny [wzór (XI)], alkaloidu obecnego w *Sinomenium acutum* Rehd. et Wils. o działaniu przeciwzapalnym, stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [44], efedryny [wzór (XII)], alkaloidu obecnego w *Ephedra sinica* Stapf. o działaniu adrenomimetycznym, powodu-

jącym wzrost ciśnienia krwi, przyspieszającym czynność serca i rozszerzającym oskrzela [45], ligustrazyny [wzór (XIII)], alkaloidu obecnego w *Ligusticum chuanxiong* Hort. powodującego silny rozkurcz naczyń krwionośnych płuc [46]. Inne substancje lecznicze pochodzenia roślinnego izolowane za pomocą polimerów ze śladem molekularnym to: alkaloidy purynowe [47], alkaloidy izochinolinowe [48], flawonoidy glikozydowe [49, 50], saponiny [51], kwas glicyryzynowy i pochodne triterpenów [52], a także cynchonina, cynchonidyna i inne [53–57].

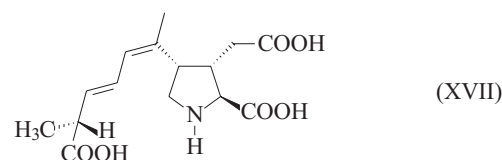
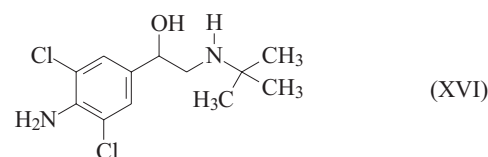
Lecznicze i toksyczne substancje znajdujące się w żywności są ksenobiotykami, które ogólnie możemy podzielić na toksyny naturalne, np.: mykotoksyny lub fitotoksyny, zanieczyszczenia środowiskowe, np.: polichlorowane lub policykliczne związki aromatyczne oraz leki. Źródłem substancji leczniczych w pożywieniu są, dodawane do pasz, leki weterynaryjne lub preparaty powodujące wzrost biomasy zwierząt. Zanieczyszczenie ksenobiotykami produktów spożywczych wiąże się z dużym ryzykiem zagrożenia zdrowia człowieka. Długotrwała ekspozycja na niewielkie nawet dawki substancji toksycznych obecnych w pożywieniu może powodować liczne choroby przewlekłe. Normy określające zawartość ksenobiotyków w produktach spożywczych są więc bardzo restrykcyjne, a w przypadku izolowania ksenobiotyków z pożywienia użyty materiał ekstrakcyjny musi być selektywny, opracowana zaś metoda – czuła, szybka i powtarzalna. Dodatkowym problemem analitycznym jest zróżnicowanie i znaczna złożoność badanych próbek [58]. W bromatologii, w analizie produktów spożywczych, polimery ze śladem molekularnym również znalazły zastosowanie jako wypełnienia kolumn w ekstrakcji do fazy stałej, określonych ksenobiotyków obecnych, m.in. w: warzywach i owocach [59–61], zbożach [62, 63], mięsie zwierząt hodowlanych [64–71], rybach i owocach morza [72, 73], produktach mlecznych [74–80] oraz winie [81].



Yan i współpr. [64] otrzymali polimer ze śladem molekularnym ofloksacyny [wzór (XIV)], zdolny do izolowania i zagęszczania enrofloksacyny [wzór (XV), R = -C₂H₅], antybiotyku o szerokim spektrum działania, stosowanego bardzo często w hodowli zwierząt. Organizmy niektórych zwierząt metabolizują enrofloksacynę do cypro-

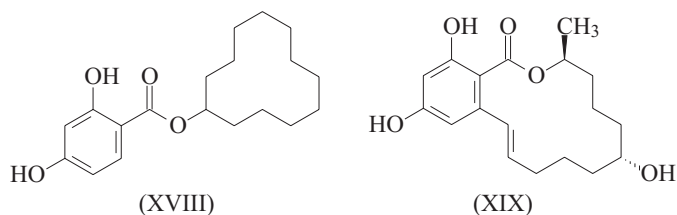
floksacyny [wzór (XV), R = -H], antybiotyku podawanego ludziom w zakażeniach bakteryjnych przewodu moczowego. Jego obecność w spożywanym mleku może prowadzić do lekooporności na ten antybiotyk oraz powodować wystąpienie uczuleń skórnych.

Syntezę polimeru ze śladem molekularnym prowadzi się z reguły w rozpuszczalnikach organicznych, uzyskany materiał ekstrakcyjny powinien natomiast wykazywać zdolność do selektywnej adsorpcji z próbek przygotowanych w środowisku wodnym, w takim przypadku bardzo często adsorpcja na matrycy polimerowej jest nie-selektywna. W celu rozwiązania tego problemu zastosowano hydrofilowy monomer funkcyjny, metakrylan 2-hydroksyetylu, a reakcję polimeryzacji prowadzono w układzie metanol/woda. Chen i współpr. [65] oraz Sun i współpr. [75], za pomocą polimerów ze śladem molekularnym izolowali antybiotyki z grupy tetracyklin. Berggren i współpr. [66, 67] otrzymali polimer ze śladem molekularnym klenbuterolu [wzór (XVI)], substancji leczniczej stosowanej w leczeniu astmy. Klenbuterol powoduje nadmierny przyrost tkanki mięśniowej i z tego względu jest nadużywany w hodowli zwierząt. Dopuszczalne stężenie klenbuterolu w moczu zwierząt hodowlanych wynosi 0,5 ng/mL, a obecność tej substancji w produktach spożywczych jest wręcz zakazana.



Z produktów spożywczych izolowano również inne substancje lecznicze, np. chloropromazynę [69] oraz chloroamfenikol [76–78]. Kubo i współpr. [73] otrzymali polimery ze śladem molekularnym kwasu *o*-ftalowego służące do izolacji kwasu domoikowego [wzór (XVII)], neurotoksyny produkowanej przez pewne rodzaje planktonu i kumulowanej przez skorupiaki. Kwas domoikowy wywołuje, tzw. amnezyczne zatrucie mięczakami, którego objawem jest utrata pamięci krótkotrwałej. Badając ekstrakty z omułka jadalnego (*Mytilus edulis*) autorzy stwierdzili selektywną adsorpcję kwasu domoikowego, oznaczanego następnie metodą chromatografii cieczowej z matrycą fotodiodową.

Urraca i współpr. [62] opisali inny przykład izolacji toksyn naturalnych, mianowicie przy użyciu polimeru ze śladem molekularnym 2,4-dihydroksybenzoenu cyklo-dodekanylu [wzór (XVIII)], przeprowadzili adsorpcję α -zearalenolu [wzór (XIX)] i jego pochodnych. Najlepszymi parametrami wychwytu α -zearalenolu charakte-



ryzował się materiał będący kopolimerem 1-allilopiperazyny i trimetakrylanu 2-etylo-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diolu, porogiem zaś był acetonitryl.

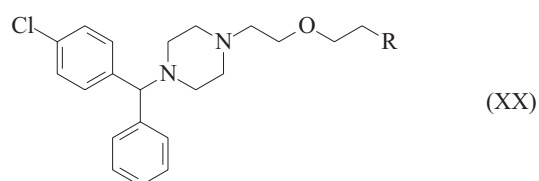
W ostatnich latach znaczną uwagę zwrócono na wpływ leków na środowisko naturalne człowieka. Substancje lecznicze trafiają do środowiska w postaci niewykorzystanych lub przeterminowanych leków oraz w postaci niezmetabolizowanych bądź zmetabolizowanych produktów wydalanych przez organizm człowieka. Stopień skażenia środowiska substancjami leczniczymi jest zróżnicowany w różnych regionach świata i zależy od: konsumpcji leków, normy dotyczącej utylizacji leków i świadomości społecznej. Leki to substancje biologicznie aktywne oddziałujące nie tylko na organizm człowieka, ale również na inne organizmy obecne w ekosystemie, co może prowadzić do jego degradacji i zniszczenia [82, 83]. Dlatego też monitorowanie poziomu skażenia naszego otoczenia lekami, obecnie, w wielu krajach jest priorytetem w działaniach na rzecz ochrony środowiska. W analizie środowiskowej polimery ze śladem molekularnym zastosowano również jako wypełnienia kolumn w ekstrakcji do fazy stałej. Zorita i współpracownicy [82] oraz autorzy [84, 85] opisali metody otrzymywania polimerów ze śladem molekularnym diklofenaku, indometacyny i innych niesterydowych leków przeciwzapalnych, w celu izolowania wymienionych substancji leczniczych z próbek środowiskowych. Inne grupy leków badane z wykorzystaniem polimerów ze śladem molekularnym pod kątem skażenia środowiska, to m.in.: antybiotyki [86], leki przeciwdrgawkowe [87, 88] i leki przeciwgrzybiczne [83].

ZASTOSOWANIE W ANALIZIE FARMACEUTYCZNEJ DO OZNACZANIA SUBSTANCJI LECZNICZYCH

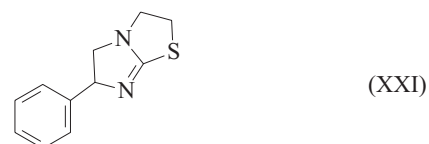
Polimery ze śladem molekularnym zastosowano jako składniki receptorowej części czujników połączonych z różnego rodzaju detektorami, np.: optycznymi, akustycznymi lub elektrochemicznymi. Ich użycie w czujnikach elektrochemicznych z transdukcją amperometryczną, woltametryczną lub konduktometryczną wykorzystano w analizie leków oraz w bromatologii do oznaczania substancji leczniczych w produktach spożywczych.

Większość metod ilościowego oznaczania substancji leczniczej w postaciach farmaceutycznych wymaga długotrwałego i żmudnego procesu przygotowania próbki. Ponadto stosowanie metod chromatograficznych jest związane ze znacznym zużyciem odczynników chemicznych. Jednak ze względu na zagrożenie toksykologiczne

i ochronę środowiska jest wskazane ograniczenie tej ilości. Javanbakht i współpracownicy [89] przedstawili syntezę polimeru ze śladem molekularnym hydroksyzyny [wzór (XX), R = -OH], leku o działaniu uspokajającym i przeciwcuciwnym. Otrzymany kopolimer kwasu metakrylowego i dimetakrylanu glikolu etylenowego użyto jako składnik elektrody grafitowej w czujniku. Opisaną przez autorów metodę oznaczania cechuje prostota i szybkość wykonania analizy a ponadto otrzymany czujnik charakteryzuje się długotrwałą stabilnością, dokładnością i powtarzalnością pomiarów. Ci sami autorzy zaproponowali też identyczną strategię w oznaczaniu przeciwcuciwnego leku cetyryzyny [wzór (XX), R = -COOH] [90].

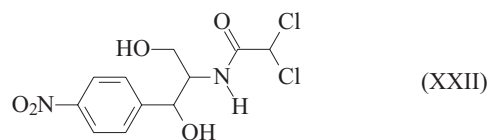


Sadeghi i współpracownicy [91] wykorzystali polimer ze śladem molekularnym do oznaczania lewamizolu [wzór (XXI)], leku przeciw niceniom. Składnik elektrody stanowił kopolimer kwasu metakrylowego i diwinylobenzenu osadzony na membranie z poli(chloroku winylu).



Autorzy określili szczegółową charakterystykę pracy elektrody podając granicę wykrywalności ($>1,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l), granicę oznaczalności ($>2,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l) oraz czas odpowiedzi urządzenia (<15 s).

Guzman-Vazquez de Prada i współpracownicy [92] otrzymali polimer ze śladem molekularnym sulfametazyiny, do elektrochemicznego oznaczania stężenia tego sulfonamidu w mleku. Uzyskany polimer był składnikiem szklistej elektrody węglowej powlekaną Nafionem. Opracowana metoda pozwala na selektywne oznaczenie sulfametazyiny w mleku, w zakresie stężeń wymaganych przez obowiązujące normy, czyli poniżej 100 $\mu\text{g/l}$. Zhang i współpracownicy [93] otrzymali natomiast, w postaci cienkiej warstwy, polimer ze śladem molekularnym chloramfenikolu [wzór (XXII)].



Monomerem funkcyjnym był kwas metakrylowy, czynnikiem sieciującym dimetakrylan glikolu etylenowego, zaś warstwą adhezyjną kompozyt metakrylano-poliuretanowy. Autorzy określili podstawowe parametry pracy czujnika oraz zbadali selektywność w oznaczaniu chloramfenikolu wobec innych związków, m.in.: tiamfenikolu i florfenikolu.

PODSUMOWANIE

Dzięki dużej zdolności do rozdziału związków, odpowiednim właściwościom mechanicznym, oraz możliwości wielokrotnego użycia a także powtarzalności pomiarów, polimery ze śladem molekularnym wykorzystuje się w chromatografii i w ekstrakcji do fazy stałej w analizie leków, w toksykologii i farmakologii, w farmakognozji oraz bromatologii, jak również w analizie stopnia skażenia środowiska naturalnego substancjami leczniczymi. Jako składniki detektorów elektrochemicznych polimery takie zastosowano w analizie leków i w oznaczaniu leków w produktach spożywczych. Ostatnie lata przyniosły intensywny rozwój badań nad tą klasą polimerów, gdyż polimery ze śladem molekularnym wykazują olbrzymi potencjał aplikacyjny.

Składam serdeczne podziękowania Pani prof. dr hab. Dorocie Maciejewskiej z Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Panu dr. hab. inż. Wojciechowi Fabianowskiemu z Katedry Chemii i Technologii Polimerów Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej za merytoryczną konsultację podczas opracowania niniejszego artykułu.

LITERATURA

- [1] Luliński P.: *Polimery* 2010, **55**, nr 11–12. [2] Zheng N., Li Y.-Z., Wen M.-J.: *J. Chromatogr. A* 2004, **1033**, 179. [3] Liu X., Ouyang C., Zhao R., Chen Y., Liu G.: *Anal. Chim. Acta* 2006, **571**, 235. [4] Hung C.-Y., Huang Y.-T., Huang H.-H., Hwang C.-C.: *Anal. Lett.* 2007, **40**, 3232. [5] Namakura M., Ono M., Nakajima T., Ito Y., Aketo T., Haginaka J.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005, **37**, 231. [6] Rezaei B., Jafari M. T., Khademi R.: *Talanta* 2009, **79**, 669. [7] Caro E., Marce R. M., Cormack P. A. G., Sherrington D. C., Borrull F.: *J. Chromatogr. B* 2004, **813**, 137. [8] Fu Q., He L., Zhang Q., Amut E., Fang Q., Chang C.: *J. Appl. Polym. Sci.* 2009, **111**, 2830. [9] Beltran A., Marce R. M., Cormack P. A. G., Sherrington D. C., Borrull F.: *J. Sep. Sci.* 2008, **31**, 2868. [10] Caro E., Marce R. M., Cormack P. A. G., Sherrington D. C., Borrull F.: *Anal. Chim. Acta* 2006, **562**, 145. [11] Benito-Peña E., Martins S., Orellana G., Moreno-Bondi M. C.: *Anal. Bioanal. Chem.* 2009, **393**, 235. [12] Song S., Wu A., Shi X., Li R., Lin Z., Zhang D.: *Anal. Bioanal. Chem.* 2008, **390**, 2141. [13] Caro E., Marce R. M., Cormack P. A. G., Sherrington D. C., Borrull F.: *Anal. Chim. Acta* 2005, **552**, 81. [14] Feng S. Y., Lai P. C. E., Dabek-Złotorzyńska E., Sadeghi S.: *J. Chromatogr. A* 2004, **1027**, 155. [15] Gonzalez G. P., Hernando P. F., Durand Alegria J. S.: *Anal. Chim. Acta* 2009, **638**, 209. [16] Xiong Y., Zhou H., Zhang Z., He D., He C.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006, **41**, 694. [17] Dzygiel P., O'Donnell E., Fraier D., Chassaing C., Cormack P. A. G.: *J. Chromatogr. B* 2007, **853**, 346. [18] Mullett W. M., Walles M., Levsen K., Borlak J., Pawliszyn J.: *J. Chromatogr. B* 2004, **801**, 297. [19] Hu X., Pan J., Hu Y., Li G.: *J. Chromatogr. A* 2009, **1216**, 190. [20] Freitas M. B., Costa P. R., Brito J. O., Vieira E. P., Maia P. P., Siqueira M. E. P. B.: *Lat. Am. J. Pharm.* 2009, **28**, 70. [21] Beltran A., Marce R. M., Cormack P. A. G., Borrull F.: *J. Chromatogr. A* 2009, **1216**, 2248. [22] Mohajeri S. A., Ebrahimi S. A.: *J. Sep. Sci.* 2008, **31**, 3595. [23] Yin J., Wang S., Yang G., Chen Y.: *J. Chromatogr. B* 2006, **844**, 142. [24] Chen S., Zhang Z.: *Spectrochim. Acta, Part A* 2008, **70**, 36. [25] Hugon-Chapuis F., Mullot J. U., Tuffal G., Hennion M.-C., Pichon V.: *J. Chromatogr. A* 2008, **1196–1197**, 73. [26] Vo Duy S., Lefebvre-Tournier I., Pichon V., Hugon-Chapuis F., Puy J.-Y., Perigaud C.: *J. Chromatogr. B* 2009, **877**, 1101. [27] Khorrami A. R., Mehrseresht S.: *J. Chromatogr. B* 2008, **867**, 264. [28] Gadzała-Kopciuch R., Ricanyova J., Buszewski B.: *J. Chromatogr. B* 2009, **877**, 1177. [29] Anderson R. A., Ariffin M. M., Cormack P. A. G., Miller E. I.: *Forensic Sci. Int.* 2008, **174**, 40. [30] Yang J., Hu Y., Cai J. B., Zhu X. L., Su Q. D., Hu Y. Q., Liang F. X.: *Food Chem. Toxicol.* 2007, **45**, 896. [31] Claude B., Morin P., Bayoudh S., de Ceaurriz J.: w [25], 81. [32] Ellwanger A., Berggren C., Bayoudh S., Crecenzi C., Karlsson L., Owens P. K., Ensing K., Cormack P., Sherrington D., Sellergren B.: *Analyst* 2001, **126**, 784. [33] Zurutuza A., Bayoudh S., Cormack P. A. G., Dambies L., Deere J., Bischoff R., Sherrington D. C.: *Anal. Chim. Acta* 2005, **542**, 14. [34] Rao T. P., Kala R., Daniel S.: *Anal. Chim. Acta* 2006, **578**, 105. [35] Andac M., Say R., Denizli A.: *J. Chromatogr. B* 2004, **811**, 119. [36] Candan N., Tuzmen N., Andac M., Andac C. A., Say R., Denizli A.: *Mater. Sci. Eng. C* 2009, **29**, 144. [37] Piletsky S. A., Turner N. W., Laitenberger P.: *Med. Eng. Phys.* 2006, **28**, 971. [38] Shi Y., Zhang J.-H., Shi D., Jiang M., Zhu Y.-X., Mei S.-R., Zhou Y.-K., Dai K., Lu B.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006, **42**, 549. [39] Yamazaki T., Ohta S., Yanai Y., Sode K.: *Anal. Lett.* 2003, **36**, 75. [40] Jegourel D., Delepee R., Breton F., Rolland A., Vidal R., Agrofoglio L. A.: *Bioorg. Med. Chem.* 2008, **16**, 8932. [41] Luliński P., Maciejewska D., Bamburowicz-Klimkowska M., Szutowski M.: *Molecules* 2007, **12**, 2434. [42] Suedee R., Seechamnaturakit V., Canyuk B., Ovatlarnporn C., Martin G. P.: *J. Chromatogr. A* 2006, **1114**, 239. [43] Takeuchi T., Murase N., Maki H., Mukawa T., Shinmori H.: *Org. Biomol. Chem.* 2006, **4**, 565. [44] Lin L.-Q., Zhang J., Fu Q., He L.-C., Li Y.-C.: *Anal. Chim. Acta* 2006, **561**, 178. [45] Dong X., Wang W., Ma S., Sun H., Li Y., Guo J.: *J. Chromatogr. A* 2005, **1070**, 125. [46] Guo Z.-F., Guo T.-T., Guo M.: *Anal. Chim. Acta* 2008, **612**, 136. [47] Wang D., Hong S. P., Row K. H.: *Korean J. Chem. Eng.* 2004, **21**, 853. [48] Ou J., Kong L., Pan C., Su X., Lei X., Zou H.: *J. Chromatogr. A* 2006, **1117**, 163. [49] Xie J., Zhu L., Lou H., Zhou L., Li C.,

- Xu X.: *J. Chromatogr. A* 2001, **934**, 1. [50] Zhu L., Xu X.: *J. Chromatogr. A* 2003, **991**, 151.
- [51] Zhai C., Lu Q., Chen X., Peng Y., Chen L., Du S.: *J. Chromatogr. A* 2009, **1216**, 2254. [52] Claude B., Morin P., Lafosse M., Belmont A.-S., Haupt K.: *Talanta* 2008, **75**, 344. [53] Wang G., Coa Q., Zhu X., Yang X., Yang M., Ding Z.: *J. Appl. Polym. Sci.* 2009, **113**, 3049. [54] Zhu X., Cao Q., Hou N., Wang G., Ding Z.: *Anal. Chim. Acta* 2006, **561**, 171. [55] Puoci F., Cirillo G., Curcio M., Iemma F., Spizzirri U. G., Picci N.: *Anal. Chim. Acta* 2007, **593**, 164. [56] Hu S.-G., Li L., He X.-W.: *J. Chromatogr. A* 2005, **1062**, 31. [57] Kiełczyński R., Bryjak M.: *Sep. Pur. Technol.* 2005, **41**, 231. [58] Baggiani C., Anfossi L., Giovannoli C.: *Anal. Chim. Acta* 2007, **591**, 29. [59] Cacho C., Schweitz L., Turiel E., Perez-Conde C.: *J. Chromatogr. A* 2008, **1179**, 216. [60] Turiel E., Tadeo J. L., Cormack P. A. G., Martin-Esteban A.: *Analyst* 2005, **130**, 1601.
- [61] Hantash J., Bartlett A., Oldfield P., Denes G., O'Reilly R., Roudiere D., Menduni S.: *J. Chromatogr. A* 2006, **1125**, 104. [62] Urraca J. L., Marazuela M. D., Moreno-Bondi M. C.: *Anal. Bioanal. Chem.* 2006, **385**, 1155. [63] Tamayo F. G., Casillas J. L., Martin-Esteban A.: *Anal. Chim. Acta* 2003, **482**, 165. [64] Yan H., Tian M., Row K. R.: *J. Sep. Sci.* 2008, **31**, 3015. [65] Chen L., Liu J., Zeng Q., Wang H., Yu A., Zhang H., Ding L.: *J. Chromatogr. A* 2009, **1216**, 3710. [66] Berggren C., Bayouhd S., Sherrington D., Ensing K.: *J. Chromatogr. A* 2000, **889**, 105. [67] Blomgren A., Berggren C., Holmberg A., Larsson F., Sellergren B., Ensing K.: *J. Chromatogr. A* 2002, **975**, 157. [68] Kootstra P. R., Kuijpers C. J. P. F., Wubs K. L., van Doorn D., Sterk S. S., van Ginkel L. A., Stephany R. W.: *Anal. Chim. Acta* 2005, **529**, 75. [69] Song S., Shi X., Li R., Lin Z., Wu A., Zhang D.: *Proc. Biochem.* 2008, **43**, 1209. [70] Guzman-Vazquez de Prada A., Loaiza O. A., Serra B., Morales D., Martinez-Ruiz P., Reviejo A. J., Pingarron J. M.: *Anal. Bioanal. Chem.* 2007, **388**, 227.
- [71] Wang S., Liu L., Fang G., Zhang C., He J.: *J. Sep. Sci.* 2009, **32**, 1333. [72] Xiong Y., Shou H., Zhang Z., He D., He C.: *Analyst* 2006, **131**, 829. [73] Kubo T., Nomachi M., Nemoto K., Sano T., Hosoya K., Tanaka N., Kaya K.: *Anal. Chim. Acta* 2006, **577**, 1. [74] Chauvin A.-S., Bunzli J.-C. G., Bochud F., Scopelliti R., Froidevaux P.: *Chem. Eur. J.* 2006, **12**, 6852. [75] Sun X., He X., Zhang Y., Chen L.: *Talanta* 2009, **79**, 926. [76] Mena M. L., Agui L., Martinez-Ruiz P., Yanez-Sedeno P., Reviejo A. J., Pingarron J. M.: *Anal. Bioanal. Chem.* 2003, **376**, 18. [77] Schirmer C., Meisel H.: *J. Chromatogr. A* 2006, **1132**, 325. [78] Schirmer C., Meisel H.: *Anal. Bioanal. Chem.* 2008, **392**, 223. [79] Puoci F., Curcio M., Cirillo G., Iemma F., Spizzirri U. G., Picci N.: *Food Chem.* 2008, **106**, 836. [80] Guzman-Vazquez de Prada A., Martinez-Ruiz P., Reviejo A. J., Pingarron J. M.: *Anal. Chim. Acta* 2005, **539**, 125.
- [81] Baggiani C., Baravalle P., Giraudi G., Tozzi C.: *J. Chromatogr. A* 2007, **1141**, 158. [82] Zorita S., Boyd B., Jönsson S., Yilmaz E., Svensson C., Mathiasson L., Bergström S.: *Anal. Chim. Acta* 2008, **626**, 147. [83] Cacho C., Turiel E., Perez-Conde C.: *Talanta* 2009, **78**, 1029. [84] Sun Z., Schüssler W., Sengl M., Niessner R., Knopp D.: *Anal. Chim. Acta* 2008, **620**, 73. [85] Yang T., Li Y.-H., Wei S., Li Y., Deng A.: *Anal. Bioanal. Chem.* 2008, **391**, 2905. [86] Turiel E., Martin-Esteban A., Tadeo J. L.: *J. Chromatogr. A* 2007, **1172**, 97. [87] Beltran A., Caro E., Marce R. M., Cormack P. A. G., Sherrington D. C., Borrull F.: *Anal. Chim. Acta* 2007, **597**, 6. [88] Hoshina K., Horiyama S., Matsunaga H., Haginaka J.: *J. Chromatogr. A* 2009, **1216**, 4957. [89] Javanbakht M., Fard S. E., Mohammadi A., Abdouss M., Ganjali M. R., Norouzi P., Safaraliev L.: *Anal. Chim. Acta* 2008, **612**, 65. [90] Javanbakht M., Fard S. E., Abdouss M., Mohammadi A., Ganjali M. R., Norouzi P., Safaraliev L.: *Electroanalysis* 2008, **20**, 2023.
- [91] Sadeghi S., Fathi F., Abbasifar J.: *Sens. Actuators B* 2007, **122**, 158. [92] Guzman-Vazquez de Prada A., Reviejo A. J., Pingarron J. M.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006, **40**, 281. [93] Zhang N.-W., Ding M.-X., Liu G.-Y., Song W.-W., Chai C.-Y.: *Chin. J. Anal. Chem.* 2008, **36**, 1380.