

Otrzymywanie polilaktydowych rusztowań komórkowych o strukturze gąbczastej – badania wstępne i optymalizacja procesu

Aleksandra Kruk¹⁾, Agnieszka Gadomska-Gajadbur^{1), *)}, Paweł Ruśkowski¹⁾, Andrzej Chwojnowski²⁾, Ludwik Synoradzki¹⁾

DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2017.118

Streszczenie: Otrzymywano polilaktydowe rusztowania o strukturze gąbczastej przeznaczone do hodowli komórek nabłonka walcowatego (średnica ~ 60 μm). Przeprowadzono badania wstępne i optymalizację procesu. Wyznaczono równanie regresji określające wpływ stosunku masowego porofor/polilaktyd, stężenia polilaktydu w 1,4-dioksanie oraz stosunku objętościowego MeOH/H₂O w kąpieli żelującej na średnicę powstających porów. Opracowano warunki, w których w przełomie rusztowania otrzymuje się możliwie największe pory (o średnicy z zakresu 50–100 μm).

Słowa kluczowe: rusztowania komórkowe, inżynieria tkankowa, polilaktyd, metoda inwersji faz, matematyczne metody planowania eksperymentów.

Preparation of polylactide scaffolds with squashy structure for cell culture – a preliminary research and optimization

Abstract: A study on the preparation of polylactide scaffolds for columnar epithelium cells (size ~ 60 μm) were presented. Preliminary studies and optimization of the process were carried out. The regression equation describing the influence of pore precursor/polylactide weight ratio, concentration of polylactide in 1,4-dioxane and volume ratio of MeOH/H₂O in the coagulation bath on the diameter of the pores has been established. The optimal conditions which yield the biggest pores in the range 50–100 μm in the cross-section were designed.

Keywords: cell scaffolds, tissue engineering, polylactide, inversion phase method, mathematical methods for designing experiments.

W ostatnich latach znacznie wzrósł stopień wykorzystania rusztowań komórkowych w medycynie regeneracyjnej i inżynierii tkankowej [1, 2], jako fizycznych, przestrzennych podłoży służących do hodowli komórek. Są one stosowane zarówno w badaniach laboratoryjnych, jak i w leczeniu uszkodzonych tkanek (jako implanty regeneracyjne). Hodowane komórki lokują się wewnątrz rusztowania o trójwymiarowej strukturze, złożonej z sieci wzajemnie połączonych porów [3–5]. Przestrzenne ułożenie komórek umożliwia zdecydowanie lepszą komunikację wewnątrztkankową, bardzo ważną dla prawidłowego funkcjonowania całej tkanki. W hodowli trójwymiarowej są zapewnione ponadto: lepsza migracja składników odżywczych oraz efektywniejsze odprowadzanie metabolitów. Składniki odżywcze są niezbędne

do wzrostu komórek, natomiast nagromadzenie produktów przemiany materii może wywoływać efekt cytotoksyczny prowadzący do śmierci komórek [6, 7].

Rusztowania do hodowli komórkowych powinny się charakteryzować dużą porowatością otwartą (rozumianą jako występowanie wzajemnie połączonych porów) – umożliwiającą migrację składników odżywczych i metabolitów, małą porowatością powierzchni dolnej (brak ryzyka „wypadnięcia” komórek ze struktury rusztowania), dużą porowatością powierzchni górnej (możliwość wnikięcia komórek do wnętrza rusztowania), odpowiednimi właściwościami mechanicznymi i powierzchniowymi (umożliwiającymi adhezję komórek). Rusztowanie powinno ponadto wykazywać cechy odpowiadające konkretnemu rodzajowi hodowanych komórek – przede wszystkim właściwe: kształt i wielkość porów [8, 9].

Do wytwarzania rusztowań komórkowych stosuje się głównie polimery biodegradowalne zarówno pochodzenia naturalnego, jak i syntetycznego [10]. Wytrzymałość na rozciąganie oraz odporność na ścieranie materiałów pochodzenia naturalnego są często niewystarczające do

¹⁾ Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa.

²⁾ Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęczka PAN, ul. Księcia Trojdena 4, 02-109 Warszawa.

*) Autor do korespondencji; e-mail: agadomska@ch.pw.edu.pl

wykorzystania ich w medycynie regeneracyjnej. Z tego względu w takich zastosowaniach używa się polimerów syntetycznych. Jedne z powszechniej używanych: polilaktyd, poli- ϵ -kapolakton, poliglikolid oraz ich kopolimery charakteryzują się biogodnością oraz znanym profilem metabolicznym (ulegają rozkładowi do ditlenku węgla i wody), co sprawia, że są z powodzeniem wykorzystywane w medycynie regeneracyjnej oraz w innych aplikacjach biomedycznych [11–16].

Celem badań było otrzymanie polilaktydowych rusztowań o morfologii odpowiedniej do prowadzenia hodowli komórkowych. Zgodnie z wymaganiami jedna z powierzchni rusztowania powinna być możliwie mało porowata (rzadko występujące małe pory), druga – zawierać liczne duże pory (20–80 μm). Przełom (wnętrze) rusztowania powinien natomiast charakteryzować się dużymi (30–100 μm), wzajemnie połączonymi porami. Dokładne wymiary porów w rusztowaniu są zależne od rodzaju komórek przeznaczonych do hodowli.

Oceniano wpływ substancji porotwórczych na strukturę wytworzonych rusztowań, wytypowano porofor sprzyjający powstawaniu najkorzystniejszej morfologii [16, 17], a następnie, z zastosowaniem planowania doświadczeń [18, 19], zoptymalizowano proces otrzymywania polilaktydowych rusztowań przy użyciu wybranego poroforu.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały

Poli-L-laktyd (PLA), $\bar{M}_n = 86\ 000$ g/mol (Nature Works NW 2003D), poliwinylpirolidon (PVP), $\bar{M}_n = 10\ 000$ g/mol (Sigma-Aldrich). Rozpuszczalniki: 1,4-dioksan i metanol (POCh SA), N-metylopirolidon (NMP, Merck). Wodę destylowaną otrzymano we własnym zakresie.

Przygotowanie roztworów

Sporządzono roztwory poli-L-laktydu w dioksanie o odpowiednim stężeniu masowym (tabela 1 i 2). PLA rozpuszczano w dioksanie w temperaturze otoczenia, mieszając mieszadłem magnetycznym przez minimum 24 h. Po całkowitym rozpuszczeniu PLA dodawano po-

rofor w odpowiednim stosunku masowym (tabela 1 i 2). Następnie kontynuowano mieszanie przez 24 h (w wypadku PVP) lub 2 h (w wypadku wody). Do badań wstępnych (tabela 1) oraz optymalizacyjnych (tabela 2) określono stężenie roztworów, rodzaj i ilość dodanych poroforów oraz skład kąpieli żelującej.

Otrzymywanie rusztowań

Rusztowania otrzymano metodą mokrej inwersji faz. Sporządzone roztwory wylewano na szklany podkład, a następnie poddawano żelowaniu w stałej objętości (450 cm^3) kąpieli koagulującej, składającej się z mieszaniny wody i metanolu w odpowiednim stosunku objętościowym (tabela 1 i 2). Żelowanie prowadzono w temp. $-18\ ^\circ\text{C}$ w ciągu 48 h, przy czym po 24 h wymieniano kąpiel koagulującą na nową. Po skoagulowaniu polimeru w celu wymycia poroforu rusztowanie poddawano kąpieli wodnej (450 cm^3), bez mieszania, w temperaturze pokojowej przez 2 h. Na koniec rusztowanie suszono próżniowo w ciągu 2 h w temp. $40\ ^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem 1,30 hPa. Otrzymano rusztowania w kształcie walców o średnicy 65 mm i grubości 5 mm.

Metodyka badań

Metody analityczne

Morfologię rusztowań badano metodą skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) za pomocą aparatu Hitachi TM1000. Próbkę przed badaniem zanurzano w etanolu, a następnie łamano w ciekłym azocie. Po ich wysuszeniu nanoszono 7–10 nm warstwę złota przy użyciu aparatu K550X Sputter Coater. Przygotowane próbki badano w powiększeniach 500x i 1000x z zastosowaniem napięcia przyspieszającego 15 kV.

Matematyczne metody planowania eksperymentów

Optymalizację procesu wytwarzania rusztowań prowadzono z wykorzystaniem matematycznych metod planowania eksperymentów, posługując się planem czynnikowym 2^3 . Postępowanie to miało na celu otrzymanie modelu matematycznego wiążącego zmienną wyjściową ze zmiennymi

Tabela 1. Parametry procesowe – badania wstępne

T a b l e 1. Process parameters – preliminary studies

Porofor	Stosunek masowy porofor/PLA (x_1)	C_{mas} PLA (x_2), %	Stosunek objętościowy MeOH/H ₂ O (x_3)
–	–	3,22	0,80
Woda	2,50	3,22	0,80
PVP	2,50 ^{*)}	3,22	0,80

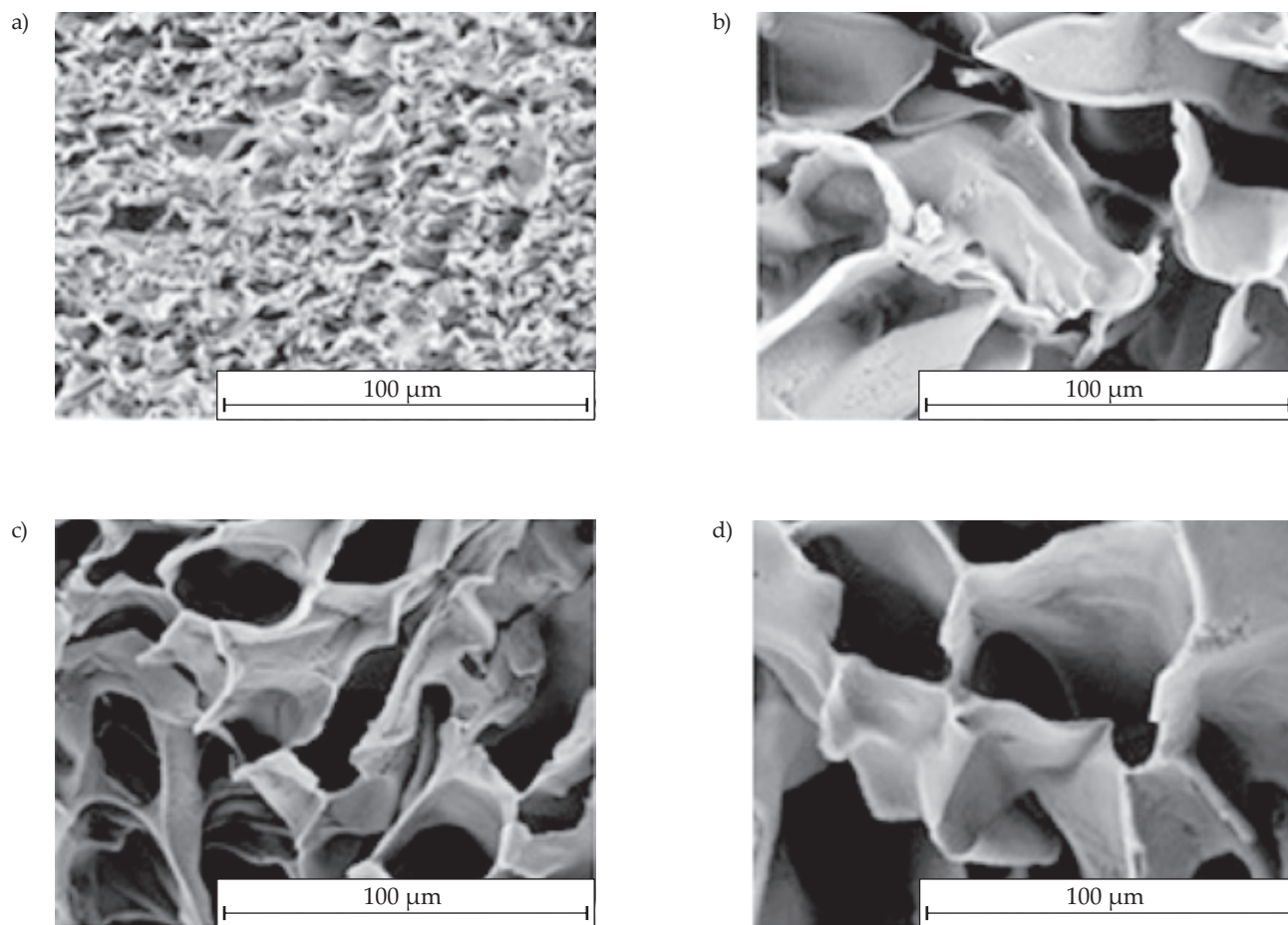
^{*)} PVP dodano jako 49,3 % mas. roztwór w NMP.

^{*)} PVP was added as a solution in NMP (49.3 wt %).

Tabela 2. Parametry procesowe – obszar eksperymentu i centrum planu

T a b l e 2. Process parameters – area of the experiment and design center

Zmienna naturalna (z_j)		Wartość kodowana (x_i)		
		-1	0	+1
z_1	Stosunek masowy porofor/PLA	1,01	2,50	3,99
z_2	C_{mas} PLA, %	2,79	3,22	3,65
z_3	Stosunek objętościowy MeOH/H ₂ O	0,68	0,80	0,92



Rys. 1. Morfologia rusztowań z PLA bez dodatku poroformu: a) powierzchnia dolna 1000x, b) powierzchnia górna 1000x, c) przełom 500x, d) przełom 1000x

Fig. 1. Morphology of polylactide scaffolds without addition of the pore precursor: a) lower surface 1000x, b) upper surface 1000x, c) cross-section 500x, d) cross-section 1000x

mi wejściowymi. Eksperymenty prowadzono według ściśle zaprogramowanego planu, w którym liczba doświadczeń zależy od liczby zmiennych wejściowych (np. dla dwóch zmiennych wejściowych jest to 2^2 , dla trzech – 2^3). W celu ułatwienia obliczeń oraz określenia siły wpływu zmiennej na badany proces przeprowadzono kodowanie zmiennych, tzn. przypisano wartości -1, 0, +1 wartościom rzeczywistym. Do oceny jakości uzyskanego modelu zastosowano testy statystyczne (istotność współczynników – test *t*-Studenta, adekwatność modelu – test *F*). Współczynnik istotny oznacza, że ma wpływ na zmienną wyjściową. Model adekwatny oznacza, że prawidłowo opisuje badany proces.

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

Badania wstępne

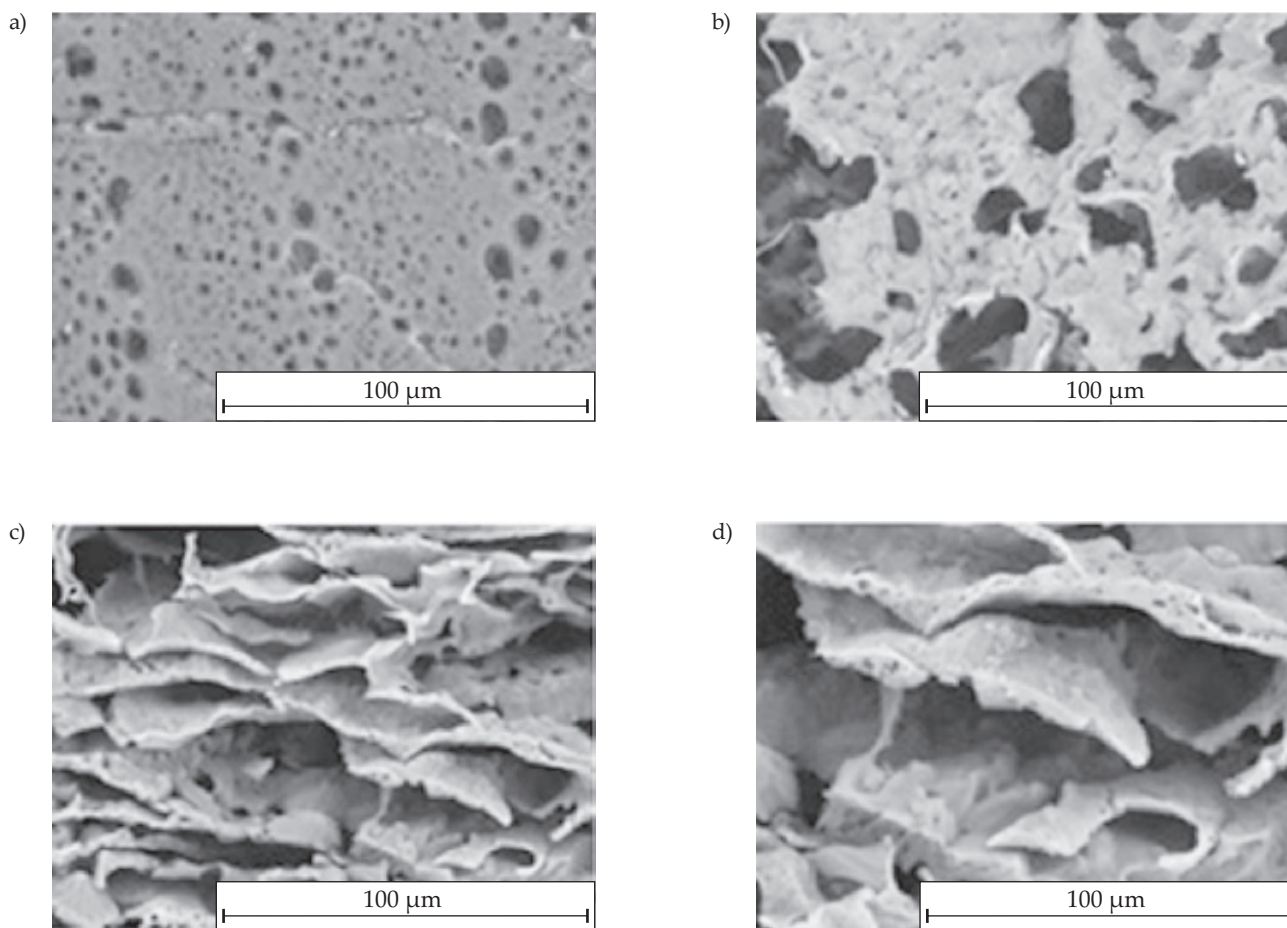
Badania wstępne przeprowadzono w celu wytypowania poroformu umożliwiającego otrzymanie rusztowań o morfologii najlepiej dopasowanej do hodowli komórkowej. Wytworzono rusztowania z poli-L-laktydu bez dodatku poroformu lub z dodatkiem poliwinylpiperolidonu albo wody.

Rusztowania otrzymane bez dodatku substancji porotwórczej (rys. 1) charakteryzowały się obecnością na powierzchni dolnej (od strony szklanego podkładu) licznych, bardzo małych porów o nieregularnym kształcie i średnicy 4–7 μm . We wnętrzu (w przełomie) oraz na powierzchni górnej rusztowania pory miały kształt podłużny oraz średnicę 50–60 μm .

Rusztowania wytworzone z dodatkiem poliwinylpiperolidonu (rys. 2) miały na powierzchni dolnej pory owalne o średnicy 5–10 μm , rozmieszczone w sposób nieuporządkowany. W przełomie rusztowania średnica porów była większa (40–50 μm), a ich kształt był podłużny, dodatkowo wewnętrzne ścianki tych porów były perforowane. Na powierzchni górnej występowały nieregularnie rozmieszczone pory o wymiarach 15–20 μm , o zmiennym kształcie.

W rusztowaniach otrzymywanych z dodatkiem wody (rys. 3) na powierzchni dolnej występowały bardzo małe pory, o średnicy poniżej 1 μm . W przełomie średnica porów była większa (15–30 μm), natomiast ich kształt był nieregularny. Powierzchnia górna zawierała pory o owalnym kształcie i średnicy 30–50 μm .

Na podstawie badań wstępnych stwierdzono, że do otrzymania rusztowań o odpowiednich, określonych



Rys. 2. Morfologia rusztowań z PLA z dodatkiem PVP: a) powierzchnia dolna 1000x, b) powierzchnia górna 1000x, c) przełom 500x, d) przełom 1000x

Fig. 2. Morphology of polylactide scaffolds with addition of PVP: a) lower surface 1000x, b) upper surface 1000x, c) cross-section 500x, d) cross-section 1000x

w celu pracy, cechach morfologicznych konieczne jest zastosowanie poroforu. Ze względu na wymaganą morfologię obydwu powierzchni (pory o średnicy poniżej 1 μm na powierzchni dolnej, o średnicy 30–50 μm – na powierzchni górnej) oceniono, że najkorzystniejszym poroforem jest woda. Morfologia powierzchni dolnej, dzięki małej średnicy porów, zapobiega „wypadnięciu” komórek ze struktury rusztowania, natomiast morfologia powierzchni górnej umożliwia dostęp komórek do przełomu rusztowania.

Optymalizacja procesu

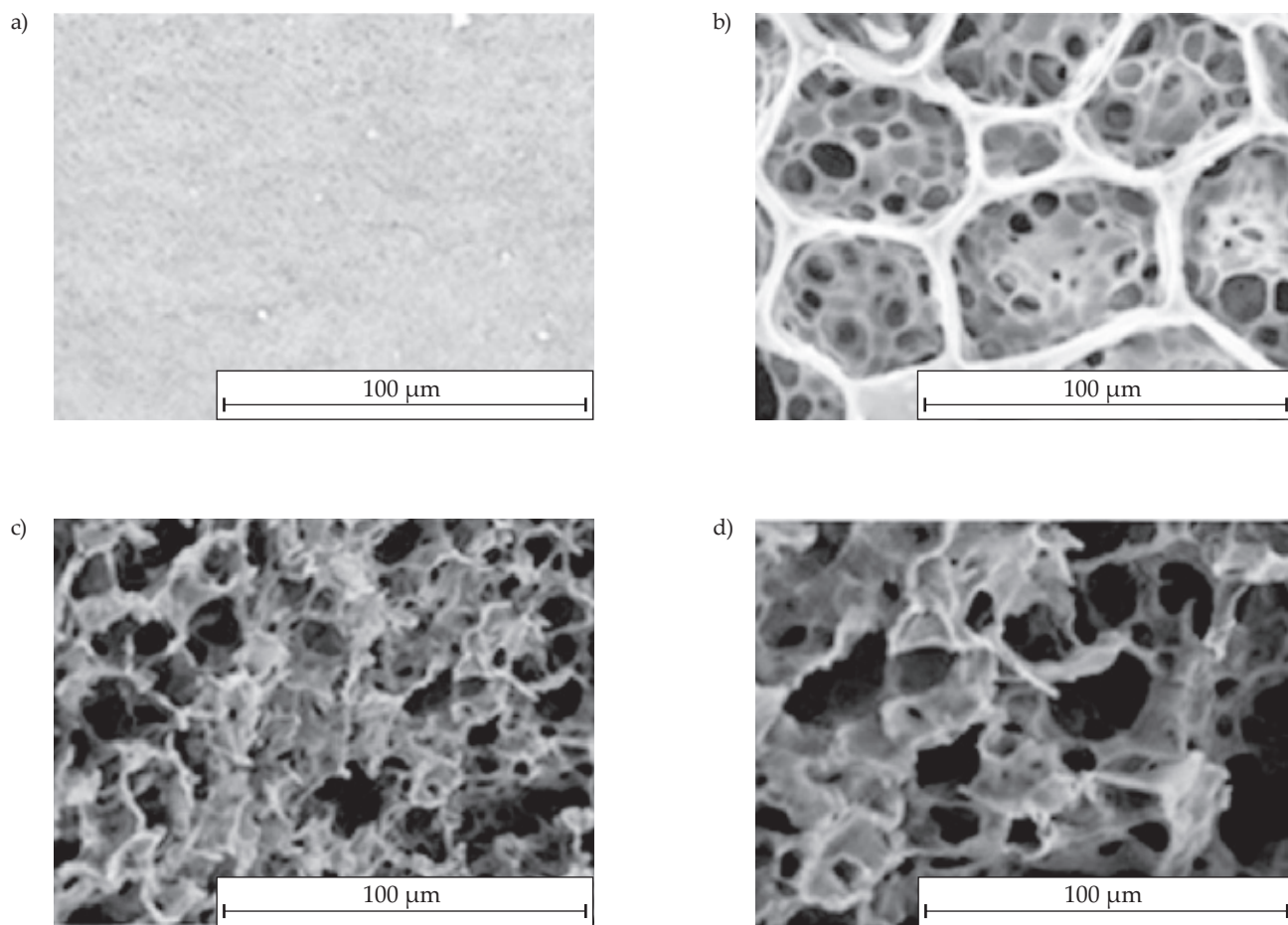
Wytypowano następujące trzy zmienne do oceny ich wpływu na przebieg procesu: stosunek masowy porofor/PLA (z_1), stężenie (C_{mas}) PLA w 1,4-dioksanie (z_2) oraz stosunek objętościowy MeOH/H₂O w kąpieli żelującej (z_3) (por. tabela 2). Pozostałe zmienne: masę molową PLA, objętość kąpieli żelującej i masę PLA ustalono. Jako zmienną wyjściową, umożliwiającą ilościową ocenę procesu, przyjęto średnią średnicę porów powstałych we wnętrzu rusztowania (y), wyznaczoną na podstawie pomiarów kilkunastu porów w 3 różnych przełomach. Dla uła-

twienia obliczeń zmiennym naturalnym (z_i), przypisano wartości kodowane x_i (tabela 2).

Kryterium optymalizacji była maksymalizacja średnicy porów, z warunkiem, że musi być ona większa niż 50 μm i mniejsza niż 100 μm . Podany zakres średnicy porów wynika z przeznaczenia otrzymywanych rusztowań do hodowli komórek nabłonka walcowatego.

Określono obszar eksperymentu: minimalne (z_i^{\min}) i maksymalne (z_i^{\max}) wartości zmiennych naturalnych z_i , wartości zmiennych kodowanych x_i oraz centrum planu (tabela 2).

Utworzono i wykonano plan jedenastu doświadczeń z ośmioma różnymi kombinacjami na minimalnym i maksymalnym poziomie każdej zmiennej (plan czynnikowy 2³) oraz – w celu sprawdzenia powtarzalności wyników – trzy dodatkowe doświadczenia w centrum planu, gdzie wartości wszystkich zmiennych były na poziomie średnim ($x_1 = x_2 = x_3 = 0$). Macierz eksperymentu oraz otrzymane (y) i obliczone (\hat{y}) średnice porów zebrano w tabeli 3. Doświadczenia wykonywano w kolejności losowej, aby uniknąć błędów systematycznych. Założono, że ocena wpływu trzech wybranych zmiennych na przebieg procesu wystarczy do określenia warunków



Rys. 3. Morfologia rusztowań z PLA z dodatkiem wody: a) powierzchnia dolna 1000x, b) powierzchnia górna 1000x, c) przełom 500x, d) przełom 1000x

Fig. 3. Morphology of polylactide scaffolds with addition of water: a) lower surface 1000x, b) upper surface 1000x, c) cross-section 500x, d) cross-section 1000x

otrzymywania porów o odpowiedniej wielkości. Wyniki uzyskane w doświadczeniach 9–11 świadczą o dobrej powtarzalności przeprowadzenia eksperymentów (*Standard Deviation, SD* = 4). Po zrealizowaniu liniowego planu czynnیکowego typu 2^3 , z zastosowaniem równania macierzowego, metodą najmniejszych kwadratów oblicza-

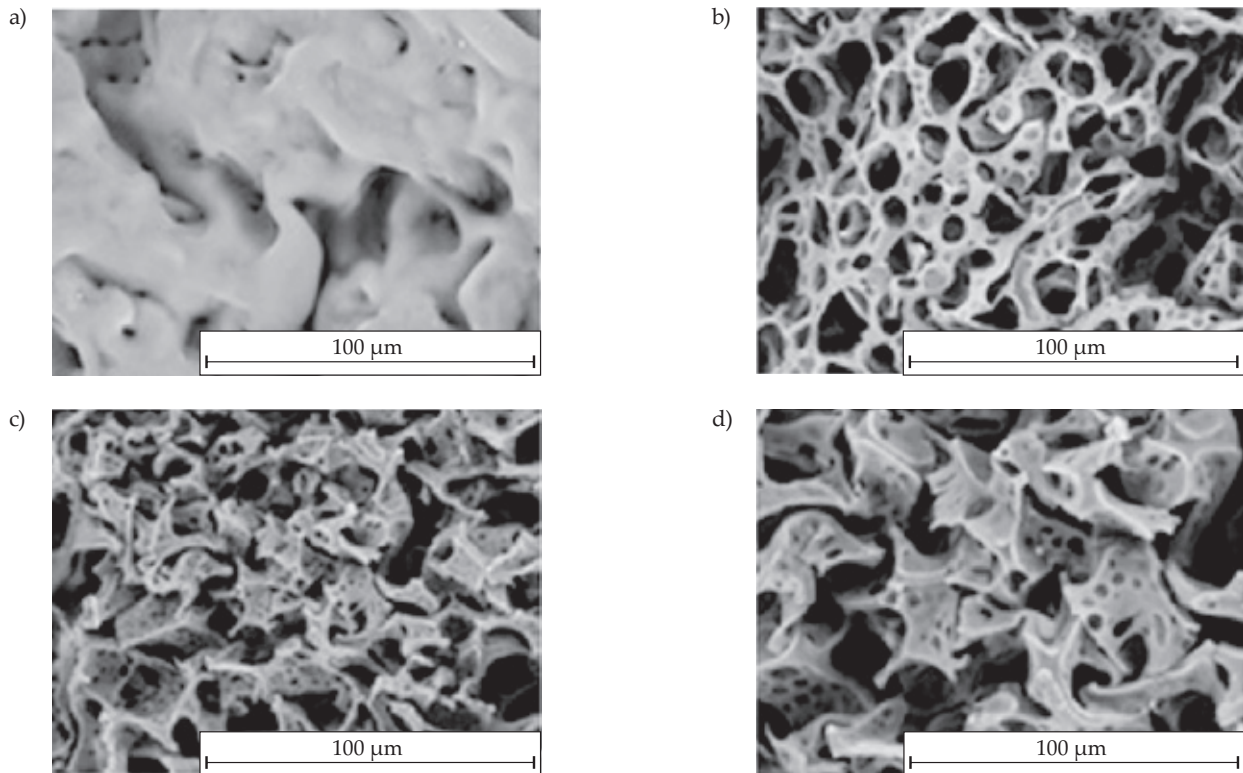
no współczynniki równania regresji w zmiennych kodowanych.

Na podstawie otrzymanych wyników obliczono równanie regresji (1) będące matematycznym modelem procesu, opisującym średnicę porów (\hat{y}) w funkcji zmiennych x_1, x_2, x_3 i uwzględniającym efekty ich współdziałania:

T a b e l a 3. Plan czynnیکowy 2^3 : macierz eksperymentu oraz wyniki – otrzymane (y) i obliczone z modelu (\hat{y})

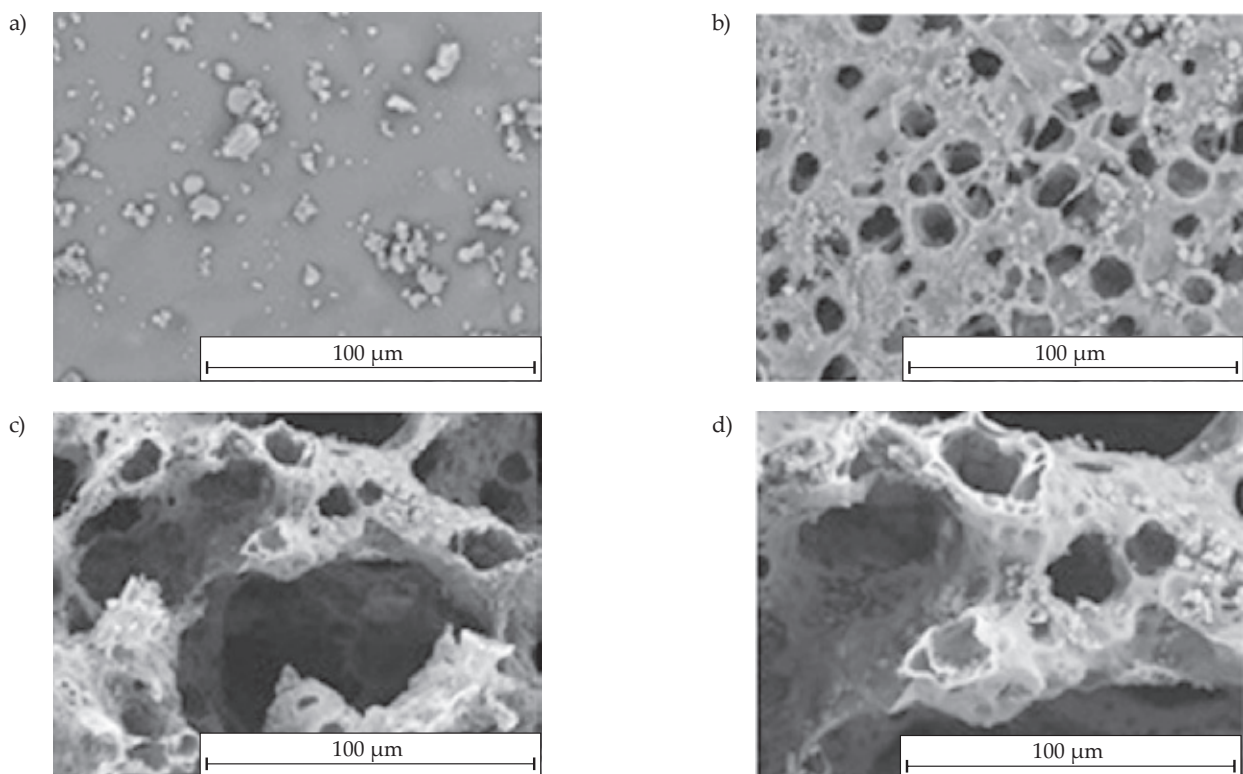
T a b l e 3. Factor design 2^3 : matrix of the experiment and results – obtained (y) and calculated from the model (\hat{y})

Lp.	x_1	x_2	x_3	$y, \mu\text{m}$	$\hat{y}, \mu\text{m}$
1	-1	-1	-1	20	24
2	+1	-1	-1	50	46
3	-1	+1	-1	30	26
4	+1	+1	-1	120	124
5	-1	-1	+1	30	26
6	+1	-1	+1	20	24
7	-1	+1	+1	30	32
8	+1	+1	+1	110	106
9	0	0	0	54	51
10	0	0	0	46	51
11	0	0	0	51	51



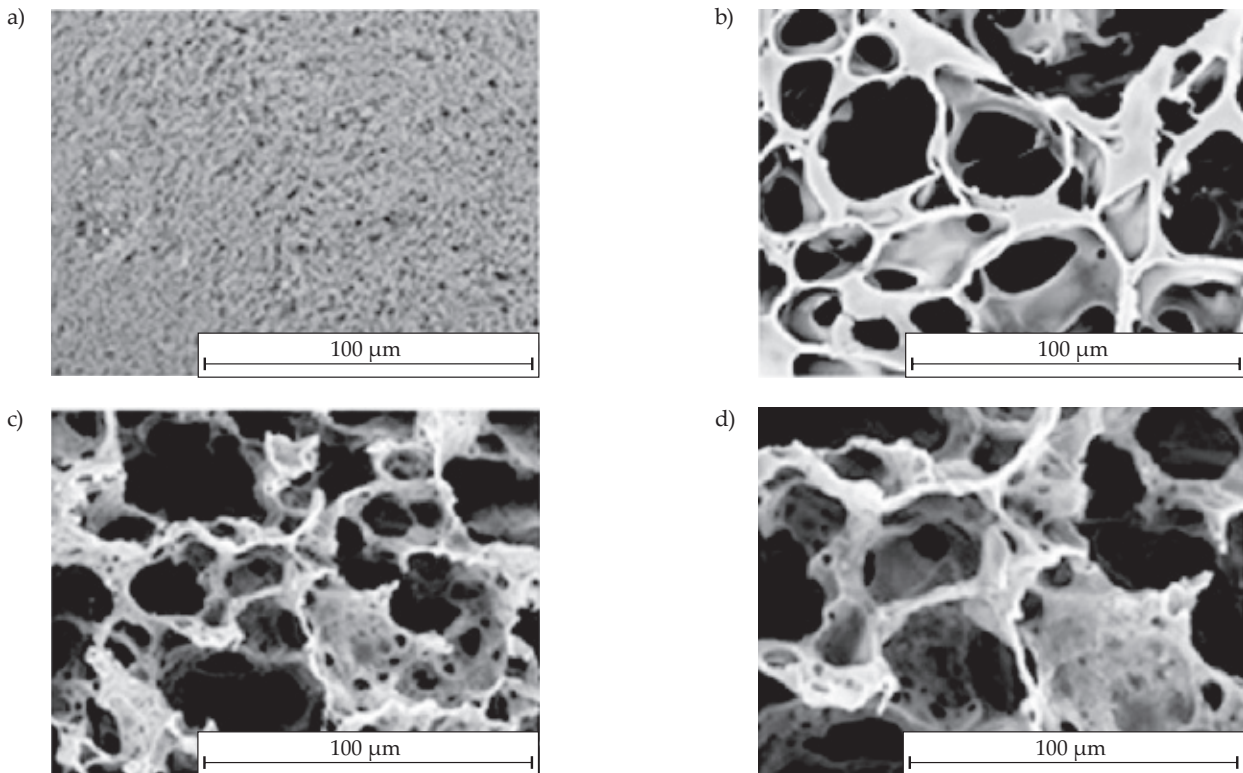
Rys. 4. Morfologia rusztowań z PLA z porami o małej średnicy (20–40 μm): a) powierzchnia dolna 1000x, b) powierzchnia górna 1000x, c) przełom 500x, d) przełom 1000x

Fig. 4. Morphology of polylactide scaffolds with small size of the pores (20–40 μm): a) lower surface 1000x, b) upper surface 1000x, c) cross-section 500x, d) cross-section 1000x



Rys. 5. Morfologia rusztowań z PLA z porami o dużej średnicy (80–120 μm): a) powierzchnia dolna 1000x, b) powierzchnia górna 1000x, c) przełom 500x, d) przełom 1000x

Fig. 5. Morphology of polylactide scaffolds with large size of the pores (80–120 μm): a) lower surface 1000x, b) upper surface 1000x, c) cross-section 500x, d) cross-section 1000x



Rys. 6. Morfologia rusztowań z PLA z porami o średniej średnicy (40–80 μm): a) powierzchnia dolna 1000x, b) powierzchnia górna 1000x, c) przełom 500x, d) przełom 1000x

Fig. 6. Morphology of polylactide scaffolds with middle size of the pores (40–80 μm): a) lower surface 1000x, b) upper surface 1000x, c) cross-section 500x, d) cross-section 1000x

$$\hat{y} = 51x_0 + 24x_1 + 21x_2 - 4x_3 + 19x_1x_2 - 6x_1x_3 + x_2x_3 \quad (1)$$

Za pomocą testu *t*-Studenta (z prawdopodobieństwem $p = 0,95$) oceniono istotność współczynników równania (1) i stwierdzono, że współczynniki b_3 , b_{13} i b_{23} przy zmiennych, odpowiednio, x_3 , x_1x_3 i x_2x_3 są nieistotne i uproszczono model do postaci (2):

$$\hat{y} = 51 + 24x_1 + 21x_2 + 19x_1x_2 \quad (2)$$

Z modelu wynika, że średnica porów zależy od stosunku masowego porofor/PLA (x_1), stężenia PLA (x_2) oraz współdziałania tych zmiennych ($x_1 \cdot x_2$). Największy wpływ na średnicę porów ma zmienna x_1 (największa wartość modułu współczynnika), nieco mniejszy – x_2 , natomiast zmienna x_3 (stosunek objętościowy MeOH/H₂O w kąpieli żelującej) i pozostałe współdziałania zmiennych ($x_1 \cdot x_3$) i ($x_2 \cdot x_3$), praktycznie biorąc, nie mają wpływu na wielkość powstających porów.

W wyniku doświadczeń wykonanych w planie czynnikowym uzyskano rusztowania o porach w przełomie o średnicy w zakresie 20–120 μm. Najmniejsze pory (20–40 μm) otrzymano dla x_1 i x_2 na poziomie -1 (rys. 4), natomiast największe pory (80–120 μm) znajdowały się w rusztowaniach, w których zmienne x_1 i x_2 miały wartość +1 (rys. 5). W doświadczeniach wykonanych w środku planu otrzymano rusztowania o średniej średnicy porów (40–60 μm, rys. 6).

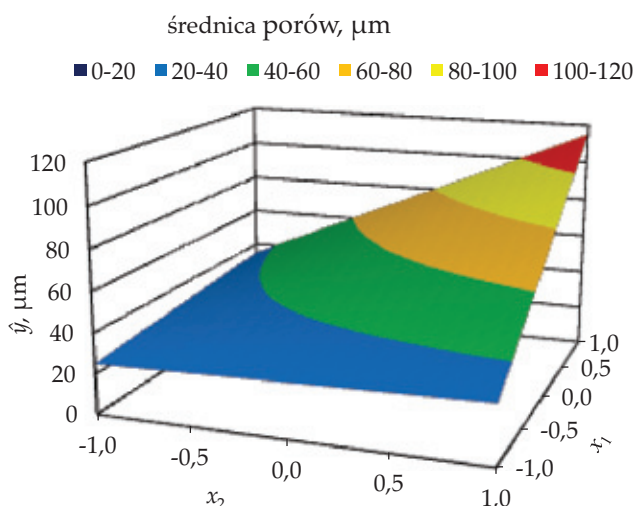
Na podstawie równania regresji (2) można stwierdzić, że zwiększenie stosunku masowego porofor/PLA i/lub stężenia PLA prowadzi do otrzymania rusztowania z porami o większych średnicach (dodatnie wartości współczynników w równaniu regresji przy x_1 i x_2). Analogiczny efekt można uzyskać jednocześnie w wyniku zwiększenia lub zmniejszenia wartości tych zmiennych (dodatnia wartość współczynnika przy wyrażeniu $x_1 \cdot x_2$). Na podstawie testu *F* stwierdzono, że otrzymany model jest adekwatny. Równanie regresji (2) zobrazowano wykresem (rys. 7).

Na podstawie równania (2) z wykorzystaniem narzędzia Microsoft Solver wyznaczono warunki optymalne prowadzenia procesu (tabela 4).

W wyznaczonych warunkach optymalnych wykonano doświadczenie potwierdzające. Ze względu na brak wpływu zmiennej z_3 na przebieg procesu, jej wartość dobrano tak, by wariant był jak najbardziej ekonomiczny (największa zawartość wody). Otrzymano rusztowanie zawierające pory o średnicy 80 μm, podczas gdy wymiar porów obliczony z modelu dla takich samych warunków doświadczenia wynosił 100 μm (rys. 8).

PODSUMOWANIE

Zbadano wpływ substancji porotwórczych na morfologię rusztowań otrzymywanych z poli-L-laktydu metodą inwersji faz. Stwierdzono, że do uzyskania odpo-



Rys. 7. Zależność średnicy porów (\hat{y}) od stosunku masowego porofofor/PLA (x_1) i stężenia PLA w 1,4-dioksanie (x_2)

Fig. 7. Effect of pore precursor/PLA mass ratio (x_1) and concentration of PLA in 1,4-dioxane (x_2) on the pore diameter (\hat{y})

wiedniej morfologii rusztowań jest konieczny dodatek do PLA porofoforu, najkorzystniej wody. Korzystając z planu czynnika 2³ zoptymalizowano proces wytwarzania skafoldów polilaktydowych w obecności wody jako

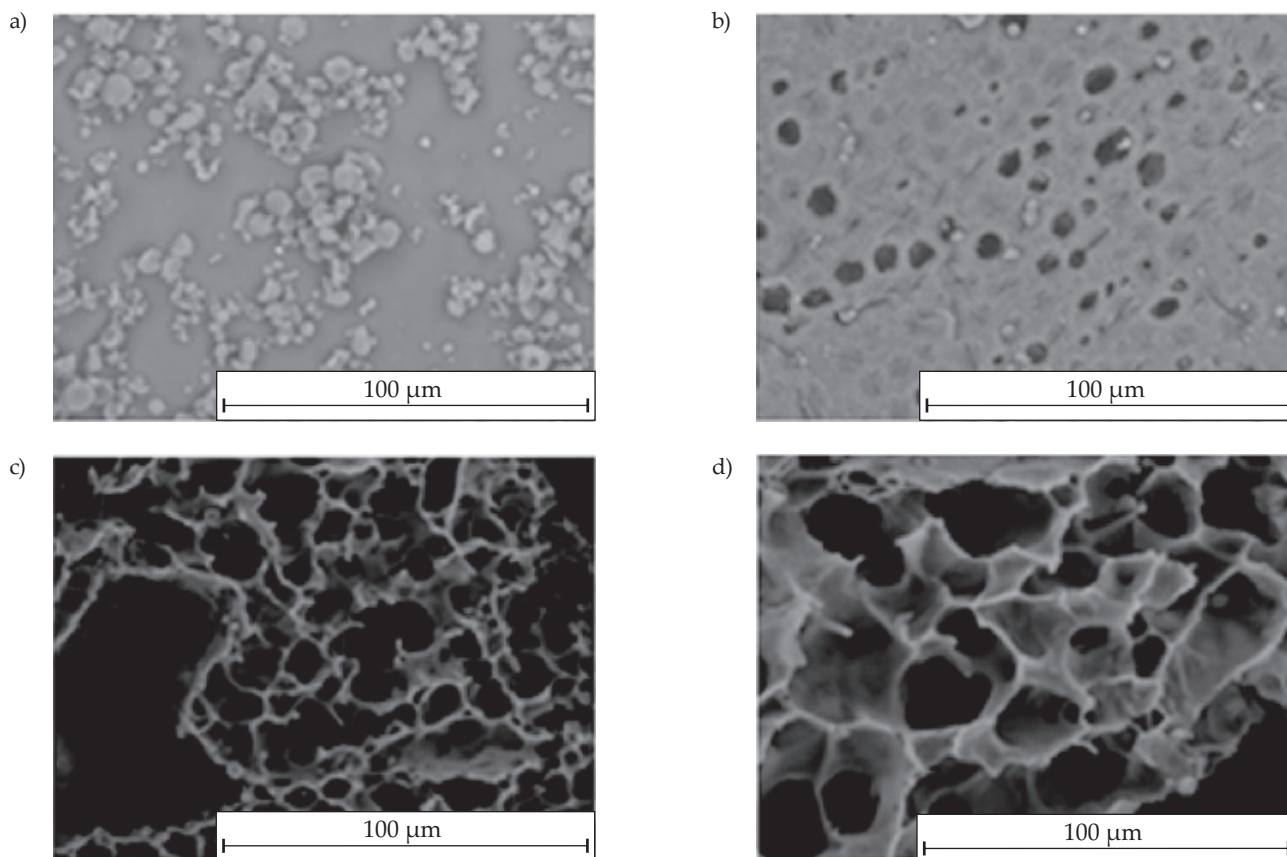
T a b e l a 4. Warunki optymalne prowadzenia procesu

T a b l e 4. Optimal conditions of the process

Zmienna naturalna (z_i)		Optymalna wartość zmiennej kodowanej (x_i)
z_1	Stosunek masowy porofofor/PLA	0,86
z_2	Stężenie C_{mas} PLA	0,75
z_3	Stosunek objętościowy MeOH/H ₂ O	-1,00

prekursora porów. Wyznaczone równanie regresji dobrze opisuje badany proces, zmienne są istotne, a model adekwatny. Średnica powstających porów zależy od stosunku masowego woda/PLA oraz stężenia PLA w dioksanie, natomiast nie zależy od składu kąpieli żelującej. Zwiększenie stosunku woda/PLA (x_1) i stężenia roztworu PLA (x_2) oraz efektu ich współdziałania ($x_1 \cdot x_2$) powoduje wzrost średnicy porów. W wyznaczonych warunkach optymalnych otrzymano rusztowania zawierające pory o średnicy 80 μm , czyli o morfologii odpowiedniej do hodowli komórek nabłonka walcowatego.

Badania zostały sfinansowane w ramach działalności statutowej Laboratorium Procesów Technologicznych Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej.



Rys. 8. Morfologia rusztowań z PLA otrzymanych w warunkach optymalnych, średnica porów 80 μm : a) powierzchnia dolna 1000x, b) powierzchnia górna 1000x, c) przełom 500x, d) przełom 1000x

Fig. 8. Morphology of polylactide scaffolds obtained under optimal conditions, size of the pores 80 μm : a) lower surface 1000x, b) upper surface 1000x, c) cross-section 500x, d) cross-section 1000x

LITERATURA

- [1] Nerem R.M., Sambanis A.: *Tissue Engineering* **2007**, 1, 3. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.1995.1.3>
- [2] Jagur-Grodzinski J.: *Polymers for Advanced Technologies* **2006**, 17, 395. <http://dx.doi.org/10.1002/pat.729>
- [3] Chan B.P., Leong K.W.: *European Spine Journal* **2008**, 17, 467. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-008-0745-3>
- [4] O'Brien F.J.: *Materials Today* **2011**, 14, 88. [http://dx.doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70058-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X)
- [5] Murphy W.L., Dennis R.G., Kileny J.L., Mooney D.J.: *Tissue Engineering* **2004**, 8, 43. <http://dx.doi.org/10.1089/107632702753503045>
- [6] Chung C.A., Yang C.W., Chen C.W.: *Biotechnology and Bioengineering* **2006**, 94, 1138. <http://dx.doi.org/10.1002/bit.20944>
- [7] Dunn J.C.Y., Chan W-Y., Cristini V. i in.: *Tissue Engineering* **2006**, 12, 705. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.2006.12.705>
- [8] Kruk A., Gadomska-Gajadhur A., Ruśkowski P.: „Nowoczesne trendy w medycynie” (red. Olszówka M., Maciąg K.), Wydawnictwo Tygiel, Lublin 2015, str. 91–102.
- [9] Kruk A., Gadomska-Gajadhur A., Ruśkowski P.: „Biodegradowalne rusztowania typu 3D w inżynierii tkankowej” (red. Olszówka M., Maciąg K.), Wydawnictwo Tygiel, Lublin 2016 (w druku).
- [10] Chwojnowski A.: „Półprzepuszczalne membrany polisulfonowe”, Zespół Wydawniczo-Poligraficzny IBIB PAN, Warszawa 2011.
- [11] Dhandayuthapani B., Yoshida Y., Maekawa T., Kumar D.S.: *International Journal of Polymer Science* **2011**, 2011. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/290602>
- [12] Gunatillake P.A., Adhikari R.: *European Cells and Materials* **2003**, 5, 1.
- [13] Guo B., Ma X.P.: *Science China Chemistry* **2014**, 57, 490. <http://dx.doi.org/10.1007/s11426-014-5086-y>
- [14] Nair L.S., Laurencin C.T.: *Progress in Polymer Science* **2007**, 32, 762. <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>
- [15] Gupta A.P., Kumar V.: *European Polymer Journal* **2007**, 43, 4053. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.06.045>
- [16] *Zgłosz. pat.* P-415 317 (2015).
- [17] Gadomska-Gajadhur A., Kruk A., Ruśkowski P., Synoradzki L.: „Modyfikacje polimerów” (red. Steller R., Żuchowska D.), TEMPO s.c., Wrocław 2015, str. 294–297.
- [18] Jańczewski D., Różycki C., Synoradzki L.: „Projektowanie procesów technologicznych. Matematyczne metody planowania eksperymentów”, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa 2010.
- [19] Achnazarowa S.L., Kafarow W.W.: „Optymalizacja eksperymentu w chemii i technologii chemicznej”, WNT, Warszawa 1982.

Otrzymano 4 IV 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