

ZASTOSOWANIA MATERIAŁÓW OPARTYCH NA POLIMERACH Z ODCISKIEM MOLEKULARNYM I ICH WPŁYW NA ROZWÓJ CHEMII SUPRAMOLEKULARNEJ

THE APPLICATION OF MOLECULARLY IMPRINTED POLYMER-BASED MATERIALS AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY

Aleksandra Lusina*, Michał Cegłowski

*Wydział Chemii; Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu;
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8; 61-614 Poznań
e-mail: alelus@amu.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Technologia tworzenia odcisku molekularnego
2. Zastosowanie polimerów z odciskiem molekularnym – trendy w literaturze światowej
 - 2.1. Badania prowadzone w grupie Profesora Grzegorza Schroedera
 - 2.1.1. Materiały do zastosowań medycznych
 - 2.1.2. Detekcja analitów z próbek środowiskowych
 - 2.1.3. Zastosowania w procedurach chemii analitycznej
 - 2.1.4. Materiały wrażliwe na bodźce

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Aleksandra Lusina absolwentka studiów licencjackich i magisterskich Wydziału Chemii Uniwersytetu imienia Adama Mickiewicza w Poznaniu, obecnie studentka pierwszego roku Szkoły Doktorskiej. Współautorka artykułu przeglądowego ‘Molecularly Imprinted Polymers as State-of-the-Art Drug Carriers in Hydrogel Transdermal Drug Delivery Applications’ (2022; doi: 10.3390/polym14030640) oraz współautorka artykułów naukowych: ‘EGDMA- and TRIM-Based Microparticles Imprinted with 5-Fluorouracil for Prolonged Drug Delivery’ (2022; doi: 10.3390/polym14051027) oraz ‘Synthesis of Fluorinated Amides Starting from Carbohydrates Based on the Claisen Rearrangement’ (2021; doi: 10.1002/ejoc.202101378).



<https://orcid.org/0000-0002-4890-7133>

Dr hab. Michał Cegłowski, prof. UAM jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu imienia Adama Mickiewicza w Poznaniu uzyskując kolejno tytuł magistra w roku 2011, doktora nauk chemicznych w roku 2015, a doktora habilitowanego w roku 2021. Jego tematyka badawcza skupia się wokół funkcjonalnych materiałów, polimerów z odciskiem molekularnym, selektywnej adsorpcji oraz spektrometrii mas z jonizacją w warunkach otoczenia. Jest współautorem ok. 45 publikacji naukowych, 1 zgłoszenia patentowego oraz wielu prezentacji na konferencjach naukowych. Kierował projektami finansowanymi przez NCN, MNiSW oraz Uniwersytet w Gandawie. Za działalność naukową był wyróżniany nagrodami, m.in. stypendium MNiSW dla wybitnego młodego naukowca, stypendium naukowe Miasta Poznania, stypendium Start FNP, nagrody Rektora UAM.



<https://orcid.org/0000-0002-8257-642X>

ABSTRACT

Molecularly Imprinted Polymers (MIPs) are the group of polymers that possess an ability to selective recognize analytes or groups of analytes, which are similar by their structural construction. The recognizing ability, which is generated during the synthesis of material, is determined by various factors such as shape, size, and the presence of functional groups in the MIP cavity. This molecular recess is created as a result of removing the specific analyte from the inclusive complex (polymer-analyte). Thanks to the valuable properties of molecularly imprinted polymers, these materials are commonly used in various fields. The multitude of their applications results from their properties such as high physical stability to harsh chemical and physical conditions, straightforward preparation, remarkable robustness, excellent reusability, and relative low-cost synthesis. Due to the attractiveness of MIPs widely demonstrated in the literature, as well as the possibilities of their application in various fields, these materials also have gained the favor of Professor Grzegorz Schroeder's research group, in which numerous scientific works devoted to the subject of their use have been published.

Keywords: Molecularly Imprinted Polymers, Molecular Imprinting Technology, main applications of MIPs networks

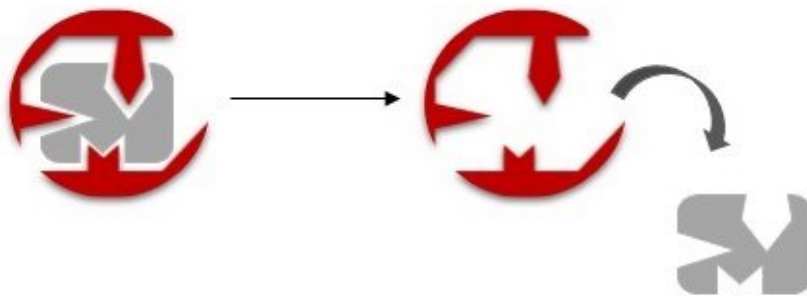
Słowa kluczowe: polimery z odciskiem molekularnym, technologia tworzenia odcisku molekularnego, chemia aplikacyjna polimerów z odciskiem molekularnym

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

MIPs	– polimery z odciskiem molekularnym (ang. <i>Molecularly Imprinted Polymers</i>)
UV	– promieniowanie ultrafioletowe (ang. <i>Ultraviolet</i>)
MAA	– kwas metakrylowy (ang. <i>Methacrylic Acid</i>)
EGDMA	– dimetakrylan glikolu etylenowego (ang. <i>Glycol Dimethacrylate</i>)
TRIM	– trimetakrylan trimetylopropanowy (ang. <i>Trimethylolpropane Trimethacrylate</i>)
poly(C3MestOx)	– poli(2-metoksykarbonylpropyl-2-oksazolina) (ang. <i>Poly(2-methoxycarbonylpropyl-2-oxazoline)</i>)
4-AMP	– 4-(aminometyl)pirydyna (ang. <i>4-(Aminomethyl)pyridine</i>)
2,4,5-T	– kwas 2,4,5-trichlorofenoksyoctowy (ang. <i>2,4,5-Trichlorophenoxyacetic Acid</i>)
FAPA	– płynąca poświata pod ciśnieniem atmosferycznym (ang. <i>Flowing Atmospheric Pressure Afterglow</i>)
TC	– trans-chalkon (ang. <i>Trans-Chalcone</i>)
DHCM	– 2',4'-dihydroksy-3-metoksychalkon (ang. <i>2',4'-Dihydroxy-3-methoxychalcone</i>)

WPROWADZENIE

Polimery z odciskiem molekularnym (MIPs) stanowią grupę polimerów zdolnych do selektywnego rozpoznawania analitu a także grup analitów o zbliżonej budowie strukturalnej. Kształt, rozmiar oraz obecność poszczególnych grup funkcyjnych we wnętrzu molekularnej polimeru determinują jego zdolność do rozróżniania substancji i odpowiadają za umiejętność detekcji określonych cząsteczek. Zdolność do selektywnego rozpoznawania analitu nadawana jest materiałowi w trakcie syntezy. W trakcie jej trwania, cząsteczki analitu są wprowadzane do układu reakcyjnego, co prowadzi do utworzenia kompleksu inkluzyjnego stabilizowanego np. wiązaniami wodorowymi. Po syntezie, w trakcie procesu usuwania analitu, kompleks ulega degradacji, co prowadzi do powstania wnęk molekularnych o zdolnościach rozpoznawania przestrzennego, determinujących właściwości polimerów z odciskiem molekularnym (Rysunek 1) [1,2].



Rysunek 1. Schemat uwalniania cząsteczki analitu z kompleksu inkluzyjnego polimeru z odciskiem molekularnym. Powstanie wnęki molekularnej o zdolności rozpoznawania analitu

Figure 1. The scheme of the release of the analyte molecule from the molecularly imprinted polymer's complex. Formation of a molecular cavity able to recognize the analyte molecule

Powszechne wykorzystywanie MIP-ów oraz mnogość ich zastosowań wynika z kilku cennych właściwości tych materiałów: wysokiej stabilności w niesprzyjających warunkach chemicznych i fizycznych, doskonałej wytrzymałości, relatywnie prostej syntezy, do której używa się niedrogich odczynników oraz możliwości wielokrotnego wykorzystania. Wymienione cechy stanowią o znacznej atrakcyjności polimerów z odciskiem molekularnym i możliwości ich zastosowania w wielu dziedzinach życia [3].

1. TECHNOLOGIA TWORZENIA ODCISKU MOLEKULARNEGO

Pod terminem technologii tworzenia odcisku molekularnego rozumie się technikę syntezy materiałów posiadających wnęki molekularne, mające zdolność rozpoznawania kształtu, rozmiaru, a także grup funkcyjnych molekuł chemicznych wykorzystywanych jako wzorce (ang. *template*) [4].

Wyróżniamy trzy metody technologii tworzenia odcisku molekularnego – kowalencyjną, niekowalencyjną oraz półkowalencyjną. Metoda kowalencyjna po raz

pierwszy opisana została przez zespół badawczy Profesora Wulff'a w 1995 roku [5]. Oparta jest na wytworzeniu wiązania kowalencyjnego pomiędzy cząsteczką wzorca i odpowiednim monomerem. W kolejnym kroku wiązanie to ulega zerwaniu, co powoduje usunięcie cząsteczki wzorca i powstanie selektywnej względem niej wnęki molekularnej. Ciekawym jest fakt, że ponowne związanie cząsteczek wzorca powoduje odtworzenie pierwotnego wiązania kowalencyjnego w strukturze kompleksu inkluzyjnego [4,6]. Kolejna metoda technologii tworzenia odcisku molekularnego to metoda niekowalencyjna, która po raz pierwszy opisana została przez zespół badawczy Profesora Mosbach'a w 1994 roku [7]. Metoda ta opiera swoje założenia o tworzące się w układzie oddziaływania niekowalencyjne. Kompleksy przejściowe polimer-wzorec tworzone są poprzez oddziaływania takie jak m.in. wiązania wodorowe, oddziaływania π - π , jonowe oraz siły van der Waalsa. Obecne na tym etapie interakcje, powstałe na skutek doboru odpowiedniego rozpuszczalnika, po usunięciu cząsteczki wzorca z kompleksu, są w łatwy sposób odtwarzalne [4,6]. Ostatnią metodę technologii tworzenia odcisku molekularnego stanowi metoda półkowalencyjna opisana w 1995 roku przez zespół badawczy pod kierownictwem Profesora Whitcombe'a [8]. Metoda ta stanowi pośrednią alternatywę pomiędzy dwoma przedstawionymi już metodami standardowymi. Cząsteczka wzorca, początkowo związana z polimerem za pomocą wiązań kowalencyjnych, charakterystycznych dla układów opisanych przez Profesora Wulff'a, może zostać ponownie przyłączona podczas użycia polimeru do selektywnej adsorpcji przez wykorzystanie interakcji niekowalencyjnych analogicznych do tych, opisanych przez Profesora Mosbach'a [4,6].

1.1. KOMPONENTY WYKORZYSTYWANE W TECHNOLOGII TWORZENIA ODCISKU MOLEKULARNEGO

Polimery z odciskiem molekularnym otrzymywane są z zastosowaniem cząsteczek wzorca, monomeru funkcyjnego, odczynnika sieciującego, inicjatora oraz rozpuszczalnika. Połączenie odpowiednich elementów wraz z naświetlaniem powstałej mieszaniny światłem UV bądź poddanie jej działaniu wysokiej temperatury, pozwalają otrzymać pożądany materiał [6]. Istotnym jest fakt, że modyfikacja stosunku stechiometrycznego wymienionych powyżej komponentów oraz zmiana warunków prowadzenia reakcji pozwalają na otrzymywanie materiałów o zróżnicowanych właściwościach. W związku z tym, możemy w dość łatwy sposób otrzymać pożądany MIP, operując jedynie ilością używanych reagentów oraz warunkami prowadzenia syntezy [9].

Jednym z najbardziej istotnych elementów niezbędnych do syntezy polimeru z odciskiem molekularnym jest niewątpliwie cząsteczka wzorca. Pośród wielu czynników warunkujących przydatność określonego wzorca do syntezy MIP-ów, wyróżnić można dwie, które czynią taką substancję idealnym kandydatem do zastosowania. Są to: doskonała stabilność chemiczna w trakcie trwania reakcji polimeryzacji oraz posiadanie grup funkcyjnych, które przy jednoczesnej zdolności do oddziaływania z monomerem nie blokują właściwej reakcji polimeryzacji w układzie.

Zrozumiałym jest zatem, że do syntezy polimerów z odciskiem molekularnym zazwyczaj stosowane są substancje wzorcowe posiadające niewielkie masy cząsteczkowe. Posiadają one wiele cennych właściwości, spośród których niezwykle istotna jest sztywność geometryczna ich struktury, warunkująca tworzenie dobrze zdefiniowanych wnęk molekularnych podczas procesu tworzenia odcisku molekularnego. Z czasem zauważono również, że większe cząsteczki, o rozmiarach zbliżonych do struktur białkowych, z powodzeniem mogą być wykorzystywane w syntezie MIP-ów. Z uwagi na fakt, że w literaturze mało jest przykładów wykorzystywania wielkocząsteczkowych wzorców w syntezie polimerów z odciskiem molekularnym, ta ścieżka syntetyczna stanowi znaczne wyzwanie dla chemii supramolekularnej [6].

Z perspektywy tworzących się w układzie oddziaływań chemicznych, bardzo istotnym elementem podczas projektowania syntezy polimeru z odciskiem molekularnym jest dobranie odpowiedniego monomeru funkcyjnego. Istotnym jest, aby dopasować funkcjonalność monomeru i cząsteczki stosowanego wzorca. Dopasowanie to pozwala na prawidłowe wytworzenie oddziaływań supramolekularnych i wytworzenie kompleksu przejściowego monomer-wzorec [4]. Co ciekawe, ilość monomerów, które z powodzeniem mogą być wykorzystywane w technologii tworzenia odcisku molekularnego jest ograniczona. Wyzwaniem jest synteza nowych monomerów funkcjonalnych, zdolnych do tworzenia specyficznych interakcji chemicznych z cząsteczkami wzorców [6].

Rolą odczynnika sieciującego (ang. *cross-linker*) jest wytworzenie wiązań stabilizujących strukturę polimeru. Niezwykle trudno na drodze syntezy jest otrzymać usieciowaną strukturę kompleksu inkluzyjnego, która po usunięciu cząsteczki wzorca zachowa trwałość strukturalną. Zadaniem *cross-linkera* jest wytworzenie na tyle stabilnych wiązań, aby po usunięciu cząsteczki wzorca usieciowana struktura pozostawała nadal stabilna. Istotnym faktem jest także konieczność dobrania odpowiedniej ilości odczynnika sieciującego w układzie reagentów. Zbyt mała ilość odczynnika sieciującego doprowadzić może do braku stabilizacji mechanicznej polimeru, podczas gdy zbyt duża ilość powoduje zablokowanie grup funkcyjnych a tym samym zmniejszeniem ilości wnęk molekularnych selektywnych względem analitu [6].

Kolejnym ważnym elementem jest inicjator. W przypadku reakcji syntezy MIP-ów inicjatory stanowią źródło rodników w reakcji polimeryzacji wolnorodnikowej (ang. *FRP – Free Radical Polymerization*), która obok reakcji elektropolimeryzacji jest najczęściej wykorzystywaną metodą syntezy polimerów z odciskiem molekularnym [9]. W odróżnieniu od pozostałych reagentów, ilość używanego w syntezie inicjatora jest niewielka i zazwyczaj stanowi niewielki procent wagowy bądź molowy wszystkich wiązań podwójnych obecnych w strukturze polimeru, które biorą udział w reakcji polimeryzacji [6].

Dobrze dobrany rozpuszczalnik do reakcji syntezy polimeru z odciskiem molekularnym powinien spełniać następujące warunki: powinien dobrze rozpuszczać wszystkie używane reagenty, powinien generować powstawanie dużych porów celem

zapewnienia materiałowi polimerowemu możliwie największej powierzchni właściwej oraz powinien wykazywać małą polarność, aby nie zakłócać oddziaływań utworzonych pomiędzy polimerem a cząsteczkami wzorca i tym samym doprowadzić do otrzymania materiału o wysokiej selektywności [6]. Wiadomym jest fakt, że interakcje pomiędzy cząsteczką polimeru a wdrukowanego wzorca zależą m.in. od polarności wybranego rozpuszczalnika. Stąd też, dla niekowalencyjnej reakcji nadruku molekularnego stosowane są rozpuszczalniki o niewielkiej polarności oraz wykazujące niski stopień polaryzacji. Dzięki powiązaniu morfologii materiału i jego właściwości adsorpcyjnych z rodzajem stosowanego rozpuszczalnika można otrzymać polimery z odciskiem molekularnych o założonych właściwościach [9].

2. ZASTOSOWANIE POLIEMRÓW Z ODCISKIEM MOLEKULARNYM – TRENDY W LITERATURZE ŚWIATOWEJ

W zestawieniu z innymi materiałami stosowanymi do selektywnego rozpoznawania określonych substancji, MIP-y zyskały ogromną uwagę świata naukowego, co przełożyło się bezpośrednio na mnogość ich zastosowań w wielu różnorodnych dziedzinach chemii. Zauważalnym jest, że polimery z odciskiem molekularnym są powszechnie stosowane w procesach oczyszczania [10], rozdziału [11], katalizy [12] oraz degradacji [13]. Nie można również pominąć ich udziału w medycynie, gdzie bywają wykorzystywane jako farmaceutyki [3], biosensory [14] a także systemy naśladujące przeciwciała [15].

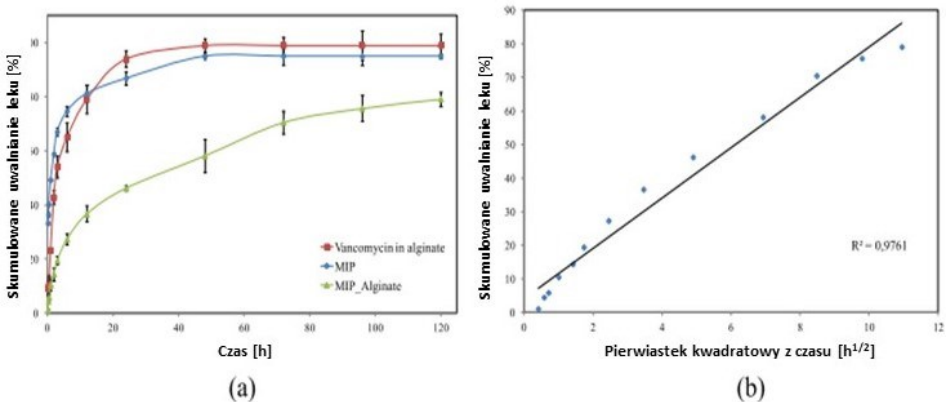
2.1. BADANIA PROWADZONE W GRUPIE PROFESORA GRZEGORZA SCHROEDERA

W grupie badawczej Profesora Grzegorza Schroedera opublikowano ponad 400 artykułów naukowych, spośród których znaleźć można prace poświęcone badaniom nad polimerami z odciskiem molekularnym. Obecne w strukturach tych materiałów oddziaływania supramolekularne stanowią klucz do możliwości ich wszechstronnego wykorzystania w wielu dziedzinach. Tym samym, spośród licznych prac prowadzonych w grupie badawczej Profesora Schroedera znajdziemy prace poświęcone między innymi chemii medycznej [16-18], chemii środowiskowej [19,20] oraz chemii analitycznej [21-25].

2.1.1. Materiały do zastosowań medycznych

Jednym z obszarów badań prowadzonych w grupie badawczej Profesora Grzegorza Schroedera było zastosowanie polimerów z odciskiem molekularnym w układach hydrożelowych do wydłużonego uwalniania farmaceutyku [18]. W badaniach tych wykorzystano układy złożone z polimeru z odciskiem molekularnym, alginianu (medium opatrunkowego) oraz wankomycyny – antybiotyku glikopeptydowego o działaniu bakteriobójczym, który z powodzeniem znajduje zastosowanie w leczeniu ran pooperacyjnych [26]. Zastosowanie wymienionych powyżej reagentów zmotywowane zostało poszukiwaniem układów hydrożelowych uwalniających terapię w sposób wydłużony, co umożliwiłoby rzadszą zmianę opatrunków i lepszą kontrolę nad ilością

aplikowanego antybiotyku. Hermetyzacja wolnej wankomycyny w układzie żelowym generowała szereg komplikacji, wśród których najpoważniejszą wydawało się gwałtowne uwalnianie leku, trwające zaledwie kilka godzin [18]. Opisane w literaturze strategie syntezy hydrożeli przyczyniły się do dalszych badań nad tymi układami [27,28]. W przeprowadzonych badaniach porównano uwalnianie wankomycyny z trzech układów: wankomycyny związanej bezpośrednio z alginianem, wankomycyny związanej z polimerem z odciskiem molekularnym oraz wankomycyny związanej z polimerem z odciskiem molekularnym, który znajdował się w otoczce alginianowej (Rysunek 2) [18].



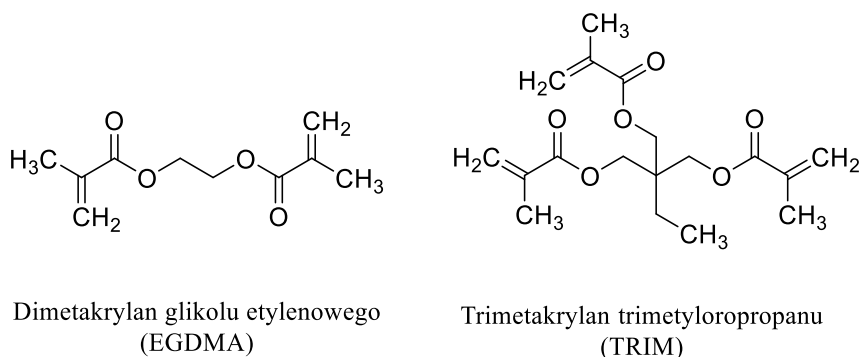
Rysunek 2. (a) Przedstawienie zależności uwalniania wankomycyny z badanych układów od czasu w stałym pH = 7,4 i stałej temperaturze $t = 37^{\circ}\text{C}$. (b) Dane uwalniania antybiotyku z układu wankomycyny związanej z cząsteczką polimeru w otoczce alginianowej dopasowane do modelu Higuchi [18]

Figure 2. (a) The scheme of the release of vancomycin from the studied carriers in constant pH = 7,4 at constant temperature $t = 37^{\circ}\text{C}$. (b) Antibiotic release data from the vancomycin system bound to a polymer molecule in an alginate dressing matched with the Higuchi model [18]

Uzyskane w ramach przeprowadzonych badań wyniki pozwoliły na sformułowanie kilku wniosków. Selektywne uwalnianie antybiotyku z cząsteczek MIP-ów oraz z wankomycyny umieszczonej w alginianie były porównywalne. W obu przypadkach po upływie 12 godzin zauważono uwolnienie aż 80% antybiotyku. Co ciekawe, zastosowanie alginianu jako matrycy dla MIP-u związanego z wankomycyną znacznie spowolniło uwalnianie antybiotyku. Uzyskane dane eksperymentalne pokazały, że dla tego przypadku uwolnienie 80% wankomycyny trwało pięć dni. Oznacza to, że zastosowany polimer z odciskiem molekularnym okazał się być odpowiednim nośnikiem dla badanego antybiotyku. Dodatkowo, wykazano, że szybkość uwalniania wankomycyny z alginianu, była po 24 godzinach na tyle wysoka, aby wciąż skutecznie hamować namnażanie szczepów bakteryjnych, które mogą występować w ranach. Pozwala to na osiągnięcie stałej wartości stężenia uwalnianego antybiotyku i w konsekwencji czyni materiał zdatnym do dłuższego stosowania, bez konieczności jego wymiany. Oznacza to również, że materiał ten może być stosowany jako opatrunek antybakteryjny przy leczeniu długo utrzymujących się ran.

Kolejnym badaniem prowadzonym w grupie Profesora Grzegorza Schroedera, realizowanym na układach farmaceutycznych, były prace nad rozróżnieniem materiałów polimerowych poprzez zastosowanie odmiennych odczynników sieciujących [16]. Badania prowadzone były w odpowiedzi na rosnące zapotrzebowanie pozyskiwania układów dedykowanych konkretnym farmaceutykom, zwiększających ich skuteczność z jednoczesną minimalizacją występowania skutków ubocznych. Strategia tworzenia nowych celowanych układów farmaceutycznych powinna zapewniać również biokompatybilność oraz łatwość usuwania metabolitów po zastosowaniu leku [29].

W przeprowadzonych badaniach jako monomer funkcyjny użyty został kwas metakrylowy (ang. *methacrylic acid*) oraz metakrylan 2-hydroksyetylu, który odpowiadał za zwiększenie hydrofilowości układu. Jako wzorzec użyty został paklitaksel, związek alkaloidowy o działaniu cytostatycznym [30]. Uzyskany kopolimer usieciowano z użyciem dwóch odczynników sieciujących: dimetakrylanu glikolu etylenowego oraz trimetakrylanu trimetylopropanowego, celem sprawdzenia ich wpływu na właściwości otrzymanych materiałów (Rysunek 3).



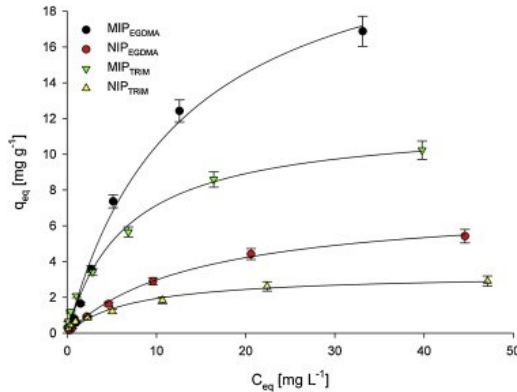
Rysunek 3. Struktury wykorzystanych w badaniu odczynników sieciujących [16]

Figure 3. The chemical structures of the used cross-linkers [16]

W badaniach sprawdzono wpływ początkowego stężenia paklitakselu oraz czasu jego kontaktu z cząsteczkami polimeru z odciskiem molekularnym na parametry procesu adsorpcji. Zaobserwowano, że kinetyka uwalniania paklitakselu z cząsteczek MIP-ów jest wyraźnie zależna od typu zastosowanego odczynnika sieciującego oraz od pH środowiska. Zastosowanie trimetakrylanu trimetylopropanu pozwoliło na wydłużone uwalnianie aż 85% leku w czasie 50 godzin przy pH równym 7,4 [16].

Wpływ wspomnianych wyżej odczynników sieciujących na właściwości adsorpcyjne materiału oraz na zdolności uwalniania cząsteczek leków zostały również bardzo szeroko przebadane w ramach innych badań prowadzonych w grupie badawczej Profesora Schroedera [24]. W pracy tej przeanalizowane zostały układy złożone z polimeru z odciskiem molekularnym z zaadsorbowaną cząsteczką doksorubicyny, antybiotyku o działaniu cytostatycznym, który z powodzeniem wykorzystywany jest w leczeniu nowotworów takich jak nowotwory nabłonkowe, hematologiczne oraz mięsaki [31]. Analizowane MIP-y syntetyzowane były z kwasu metakrylowego z doda-

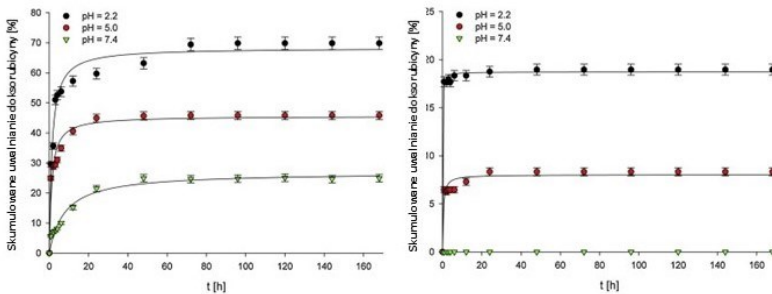
tkiem matakrylanu 2-hydroksyetylu, który zwiększał właściwości hydrofilowe całego układu. W badaniu sprawdzono wpływ początkowego stężenia doxorubicyny a także czasu kontaktu na ostateczną wartość adsorpcji osiąganą przez cząsteczki zsyntetyzowanego polimeru. Uzyskane wyniki pomiarów adsorpcji znajdują się na Rysunku 4 [24].



Rysunek 4. Izotermi adsorpcji doxorubicyny z układów MIP_(EGDMA); NIP_(EGDMA); MIP_(TRIM) oraz NIP_(TRIM) [24]

Figure 4. The doxorubicin adsorption isotherms of MIP_(EGDMA); NIP_(EGDMA); MIP_(TRIM); and NIP_(TRIM) [24]

Wyniki wykazały, że polimery otrzymane z zastosowaniem dimetakrylanu glikolu etylenowego wykazywały 3-krotnie wyższe wartości adsorpcji doxorubicyny aniżeli polimerowe analogi sieciowane przy użyciu trimetakrylanu trimetylopropanowego. Dodatkowo zauważono, że kinetyka uwalniania doxorubicyny zależna jest zarówno od zastosowanego odczynnika sieciującego oraz od pH środowiska, w jakim znajduje się polimer (Rysunek 5). Analizowane środowiska (pH = 2,2; 5,0 oraz 7,4) odpowiadać mają symulowanym warunkom, w których układ MIP-doxorubicyna mógłby znaleźć zastosowanie. Środowiska te odpowiadają kolejno warunkom panującym w płynie żołądkowym, śródmiąższu guza [32] oraz we krwi [24].



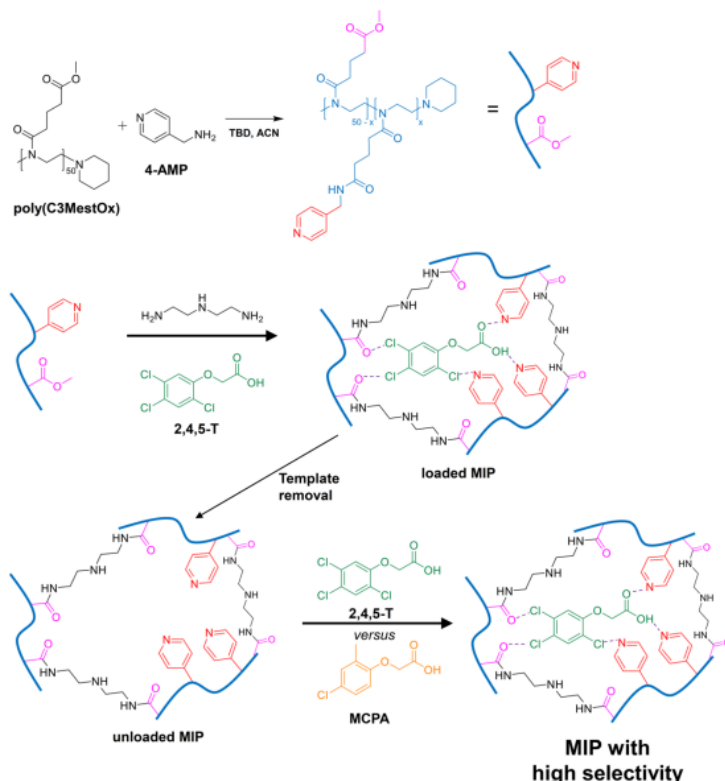
Rysunek 5. Wykresy uwalniania doxorubicyny z układu MIP_(EGDMA) oraz MIP_(TRIM) w pH = 2,2; 5,0 oraz 7,4 [24]

Figure 5. The diagrams of doxorubicin release from MIP_(EGDMA), and MIP_(TRIM) at pH = 2,2; 5,0; and 7,4 [24]

2.1.2. Detekcja analitów z próbek środowiskowych

Z uwagi na doniesienia naukowe stanowiące o atrakcyjności i możliwościach wielokierunkowego zastosowania pochodnych polioksazolinowych [33-35], w grupie badawczej Profesora Grzegorza Schroedera prowadzono również prace nad potencjalnym zastosowaniem tych związków do syntezy polimerów z odciskiem molekularnym [20]. Polioksazoliny stanowią bowiem cenną grupę związków, które dzięki wysokiej wszechstronności syntetycznej połączonej z dobrą biokompatybilnością [36], powszechnie wykorzystywane są w wielu różnorodnych dziedzinach takich jak m.in. synteza leków [37,38] leków micelarnych [39,40] oraz w preparatyce materiałów zdolnych do rozpoznawania docelowych cząsteczek analitów [41,42].

W prowadzonych badaniach jako materiał wyjściowy wykorzystano funkcjonalną polioksazolinę: poli(2-metoksykarbonylpropylo-2-oksazolinę) doprowadzając do jej częściowej funkcjonalizacji z zastosowaniem 4-(aminometylo)pirydyny. Jako wzorzec wykorzystano kwas 2,4,5-trichlorofenoksyoctowy, szeroko stosowany herbicyd posiadający zdolność do akumulacji w organizmach wodnych [43]. Szczegółowy przebieg przeprowadzonych syntez przedstawiony został na Rysunku 6 [20].



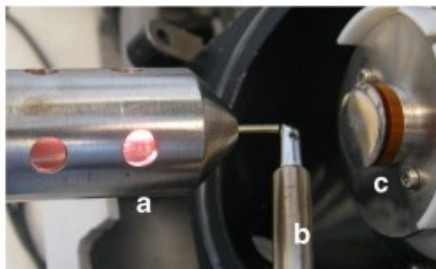
Rysunek 6. Schemat syntezy polimeru z odciskiem molekularnym otrzymanego z modyfikowanej polioksazoliny i 4-aminometylopirydyny, selektywnego w stosunku do kwasu 2,4,5-trichlorofenoksyoctowego [20]

Figure 6. The scheme of the MIP synthesis from 4-AMP-modified poly(2-oxazoline) and 4-aminomethylpyridine, with selectivity for 2,4,5-trichlorophenylacetic acid [20]

Zsyntetyzowane materiały zostały scharakteryzowane, a uzyskane wyniki adsorpcji opisano za pomocą odpowiednich modeli kinetycznych. Dodatkowo, sprawdzono również selektywność materiału przeprowadzając reakcję adsorpcji mieszaniny złożonej z kwasu 2,4,5-trichlorofenoksyoctowego oraz strukturalnie podobnego herbicydu, którym był kwas 4-chloro-2-metylofenoksyoctowy. Wyniki pokazały, że wraz ze wzrostem modyfikacji cząsteczek MIP-u, polimer staje się bardziej selektywny dla cząsteczki kwasu 2,4,5-trichlorofenoksyoctowego i chętniej wiąże go w swojej strukturze. Co również istotne, po 5-cio krotnym przeprowadzeniu serii procesów adsorpcji i desorpcji pojemność układu polimerowego zmalała zaledwie o 10%, co czyni materiał zdatnym do wielokrotnego użycia. Przeprowadzona analiza wód gruntowych wzbogaconych o znaną zawartość kwasu 2,4,5-trichlorofenoksyoctowego pozwoliła na uzyskanie odchylenia od wartości rzeczywistej na poziomie 6%, co świadczy o możliwości bezpośredniego wykorzystania materiału do analizy próbek środowiskowych. Ponadto, przeprowadzono bezpośrednią analizę próbek polimerów z zaadsorbowanym analitem z wykorzystaniem nowatorskiej metody analitycznej, czyli spektrometrii mas z jonizacją w plazmie. Co istotne, przy zastosowaniu opisanej techniki i w porównaniu z czystym roztworem analitu, granice wykrywalności zmniejszyły się o trzy rzędy wielkości [20].

2.1.3. Zastosowania w procedurach chemii analitycznej

Nowatorska technika spektrometrii mas z jonizacją w plazmie po raz pierwszy została zastosowana przez grupę Profesora Grzegorza Schroedera dzięki współpracy z grupą Profesora Jerzego Silberringa w 2017 roku [23]. W badaniach tych prowadzono syntezę MIP-ów z kwasu metakrylowego jako monomeru funkcjonalnego, nikotyny, propyfenazonu lub metyloparabenu jako cząsteczek wzorca, dimetakrylanu glikolu etylenowego jako odczynnika sieciującego oraz 2,2'-azobisbutylonitrylu jako inicjatora. Nieprzypadkowo wybrano cząsteczki wzorców, aby reprezentowały różnorodne klasy ze zbioru związków chemii organicznej. Miało to na celu wykazanie wszechstronności użytej aparatury i możliwości jej zastosowania do analitów o zróżnicowanej strukturze. Po przeprowadzeniu analizy fizykochemicznej materiałów dalsze badania skupiły się na zastosowaniu ich w bezpośredniej analizie ilościowej substancji zaadsorbowanych w ich strukturze. W tym celu polimery zostały umieszczone w dedykowanym tygielku umożliwiającym regulowane ogrzewanie badanego materiału. Uzyskiwana w ten sposób termiczna desorpcja prowadziła do bezpośredniej jonizacji par dzięki wykorzystaniu plazmy wytworzonej z płynącej poświaty pod ciśnieniem atmosferycznym (ang. *Flowing Atmospheric Pressure Afterglow*, *FAPA*) i następczej analizy wykonanej za pomocą spektrometru mas. Zdjęcie wykorzystywanej aparatury widoczne jest na Rysunku 7 [23].



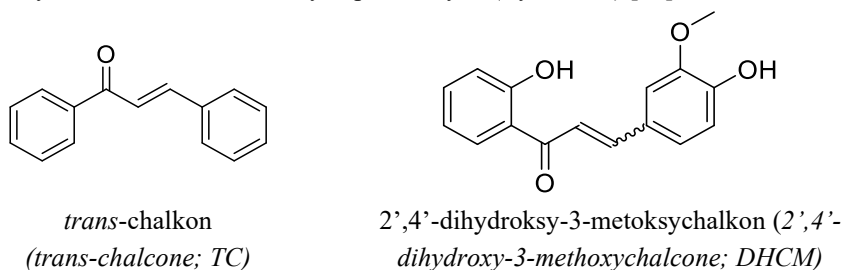
Rysunek 7. Zdjęcie aparatury używanej do przeprowadzenia eksperymentu: (a) źródło jonów FAPA (b) grzałka z tygielkiem (c) wlot spektrometru mas [23]

Figure 7. The photograph of the apparatus used to carry out the experiment: (a) source of FAPA ions (b) a heater with a crucible (c) the inlet of a mass spectrometer [23]

Uzyskane wyniki potwierdziły, że zaproponowana technika analityczna może być skutecznie wykorzystywana do analizy polimerów z odciskiem molekularnym. Opisana aparatura z kontrolowanym systemem grzewczym pozwala na termiczną desorpcję materiałów, które w następnym kroku przy zastosowaniu generatora strumienia jonów FAPA kierowane są bezpośrednio do spektrometru mas. Metoda stanowi szybką analizę, przewyższającą dotychczas stosowane metody analityczne ze względu na niższe limity detekcji oraz szeroki zakres liniowości. Dodatkowo niskie koszty syntezy polimerów z odciskiem molekularnym wraz ze znacznie obniżoną wartością limitu detekcji w opracowanej technice, a tym samym możliwością stosowania niższych stężeń, przeważają na jej korzyść. Warto również wspomnieć, że opracowana technika znalazła zastosowanie w analizie próbek rzeczywistych, takich jak mocz oraz osocze [23].

2.1.4. Materiały wrażliwe na bodźce

Kolejnym badaniem przeprowadzonym w grupie Profesora Grzegorza Schroedera były prace prowadzone nad syntezą MIP-ów z wbudowanymi cząsteczkami pochodnych chalkonu – *trans*-chalkonu i 2',4'-dihydroksy-3-metoksychalkonu (ang. 2',4'-*Dihydroxy-3-methoxychalcone* (*DHCM*)). Zastosowane cząsteczki wzorców zostały wyselekcjonowane z szeregu chalkonów, aby zastosować ich pochodne o znacznie zróżnicowanej strukturze. Zabieg ten miał na celu wykazanie użyteczności układów polimerowych dla strukturalnie różnych pochodnych (Rysunek 8) [25].



Rysunek 8. Struktury pochodnych chalkonu wykorzystywane jako wzorce w prowadzonych badaniach

Figure 8. The structures of chalcone derivatives used as templates in the carried out studies

Polimery z odciskiem molekularnym syntetyzowane były z wykorzystaniem powszechnie dostępnych monomerów funkcjonalnych, a ich polimeryzacja przebiegała w roztworze lub na powierzchni nanocząstek magnetytu [25]. Wykorzystane w ramach badań pochodne chalkonu stanowią cenne związki o potencjalnym zastosowaniu farmaceutycznym. Liczne doniesienia naukowe stanowią o wykorzystywaniu pochodnych chalkonu oraz o ich efektach terapeutycznych: antynowotworowych, przeciwpalnych, przeciwutleniających, przeciwbakteryjnych, przeciwwirusowych a także przeciwrzybiczych [44-47]. Prowadzone badania skupione były na poszukiwaniu nowych metod ekstrakcji oraz selektywnej adsorpcji pochodnych chalkonu, co wciąż stanowi wyzwanie w technikach separacyjnych i analitycznych [48]. Szybkość i skuteczność adsorpcji otrzymanych materiałów zostały scharakteryzowane i szczegółowo przebadane z wykorzystaniem metod analitycznych takich jak spektroskopia UV-Vis, klasyczna spektrometria mas oraz spektrometria mas z jonizacją w plazmie z wykorzystaniem źródła FAPA. Wykorzystanie różnych technik analitycznych pozwoliło na walidację procesów oznaczania pochodnych chalkonów z zastosowaniem polimerów z odciskiem molekularnym. Otrzymane wyniki potwierdziły selektywność uzyskanych materiałów względem zastosowanych analitów. Dodatkowo, wykazano powinowactwo cząsteczek polimeru do innych pochodnych chalkonu o budowie strukturalnej zbliżonej do zastosowanych cząsteczek wzorców. Materiały przygotowane na powierzchni magnetytu wykazywały zakładaną podatność magnetyczną, co bezpośrednio przekłada się na możliwości ich późniejszego zastosowania ze względu na możliwość jego nakierowania w konkretne miejsce. W trakcie badań wykazano, że otrzymane materiały mogą być z powodzeniem stosowane jako użyteczne narzędzia do wykrywania, wstępnego zateżnienia oraz transportu i dystrybucji bioaktywnych pochodnych chalkonu [25].

UWAGI KOŃCOWE

W artykule przedstawiono wybrane prace z zastosowaniem polimerów z odciskiem molekularnym realizowane w grupie badawczej Profesora Grzegorza Schroedera. Jak można zauważyć, mimo dobrze poznanej w literaturze technologii tworzenia odcisku molekularnego, materiały te stanowią nadal potężną dziedzinę chemii supramolekularnej, której zainteresowanie zastosowaniem podobnych układów stale rośnie. Z uwagi na wiele cennych właściwości, przytoczonych w powyższym artykule, materiały oparte na polimerach z odciskiem molekularnym stanowią prężnie rozwijającą się dziedzinę chemii, w której zauważyć można stale nowe, potencjalne zastosowania. Przytoczone prace realizowane w grupie Profesora Grzegorza Schroedera potwierdzają tezę wielopłaszczyznowości polimerów z odciskiem molekularnym i możliwości ich zastosowania w wielu dziedzinach a także wskazują dalsze kierunki rozwoju prac nad tymi materiałami.

PODZIĘKOWANIE

Niniejszy artykuł przeglądowy opiera się na przytoczonych pracach zrealizowanych w grupie badawczej Profesora Grzegorza Schroedera. Tym samym autorzy chcieliby podziękować Profesorowi za wieloletnią pracę a także wniesienie nowej wiedzy w dziedzinę chemii supramolekularnej. Dziękujemy również za wkład Profesora w rozwój chemii materiałów z odciskiem molekularnym wskazujący dalsze możliwości syntetyczne.

Praca została sfinansowana przez Narodowe Centrum Nauki w ramach grantu nr 2020/37/B/ST5/01938.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Suedee, *Pharmaceutica Analytica Acta*, 2013, **4**, 1, 2013.
- [2] K. Haupt, K. Mosbach, *Chemical Reviews*, 2000, **100**, 2495.
- [3] G. Vasapollo et al., *International Journal of Molecular Sciences*, 2011, **12**, 5908.
- [4] L. Chen, S. Xu, J. Li, *Chemical Society Reviews*, 2011, **40**, 2922.
- [5] G. Wulff, *Angewandte Chemie*, 2001, **107**, 1958.
- [6] H. Yan, K. Ho Row, *Int. J. Mol. Sci*, 2006, **7**, 155.
- [7] K. Mosbach, *Trends in Biochemical Sciences*, 1994, **19**, 9.
- [8] M.J. Whitcombe, M.E. Rodriguez, P. Villar, E.N. Vulfson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 7105.
- [9] L. Chen, X. Wang, W. Lu, X. Wu, and J. Li, *Chemical Society Reviews*, 2016, **45**, 2137.
- [10] E. Caro, R.M. Marcé, F. Borrull, P.A.G. Cormack, D.C. Sherrington, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2006, **25**, 143.
- [11] O. Ramström, L. Ye, P.-E. Gustavsson, *Chromatographia*, 1998, **48**, 197.
- [12] A. Martín-Esteban, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2013, **45**, 169.
- [13] C. Lai et al., *Applied Surface Science*, 2016, **390**, 368.
- [14] M.J. Whitcombe et al., *Chemical Society Reviews*, 2011, **40**, 1547.
- [15] J. Matsui, I.A. Nicholls, I. Karube, K. Mosbach, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 5414.
- [16] M. Cegłowski, J. Kurczewska, P. Ruzzkowski, G. Schroeder, *European Polymer Journal*, 2019, **118**, 328.
- [17] M. Cegłowski, V.V. Jerca, F.A. Jerca, R. Hoogenboom, *Pharmaceutics*, 2020, **12**, 506.
- [18] J. Kurczewska, M. Cegłowski, P. Pecyna, M. Ratajczak, M. Gajęcka, G. Schroeder, *Materials Letters*, 2017, **201**, 46.
- [19] M. Guć, B. Messyasz, G. Schroeder, *Science of the Total Environment*, 2021, **772**, 145074.
- [20] M. Cegłowski et al., *Chemistry of Materials*, 2022, **34**, 84.
- [21] M. Guć, S. Rutecka, G. Schroeder, *Biomolecules*, 2020, **10**, 1.
- [22] M. Pawlaczyk, G. Schroeder, *ACS Applied Polymer Materials*, 2021, **3**, 956.
- [23] M. Cegłowski, M. Smoluch, E. Reszke, J. Silberring, G. Schroeder, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2017, **409**, 3393.
- [24] M. Cegłowski, J. Kurczewska, P. Ruzzkowski, J. Liberska, G. Schroeder, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, **182**, 110379.
- [25] M. Pawlaczyk, M. Guć, G. Schroeder, *RSC Advances*, 2021, **11**, 25334.
- [26] S.S. Lin et al., *J. Trauma Infect. Crit. Care*, 1999 **47**, 136.
- [27] J. Kurczewska, P. Sawicka, M. Ratajczak, M. Gajęcka, and G. Schroeder, *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, **496**, 526.
- [28] A.L. Lakes, R. Peyyala, J.L. Ebersole, D.A. Puleo, J.Z. Hilt, T.D. Dziubla, *Biomacromolecules*, 2014, **15**, 3009.

- [29] D. Cunliffe, A. Kirby, C. Alexander, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, **57**, 1836.
- [30] A. K. Singla, A. Garg, D. Aggarwal, *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, **235**, 179.
- [31] C. Carvalho et al., *Current Medicinal Chemistry*, 2009, **16**, 3267.
- [32] N. Dand, P. Patel, A. Ayre, V. Kadam, *Chron. Young Sci.*, 2013, **4**, 94.
- [33] B. Verbraeken, B.D. Monnery, K. Lava, R. Hoogenboom, *European Polymer Journal*, 2017, **88**, 451.
- [34] N. Adams, U.S. Schubert, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, **59**, 1504.
- [35] M. Glassner, M. Vergaelen, R. Hoogenboom, *Polymer International*, 2018, **67**, 32.
- [36] R. Hoogenboom, *Angewandte Chemie - International Edition*, 2009, **48**, 7978.
- [37] T.X. Viegas et al., *Bioconjugate Chemistry*, 2011, **22**, 976.
- [38] O. Sedlacek et al., *Biomaterials*, 2017, **146**, 1.
- [39] R. Luxenhofer et al., *Biomaterials*, 2010, **31**, 4972.
- [40] P. Persigehl, R. Jordan, O. Nuyken, *Macromolecules*, 2000, **33**, 6977.
- [41] J.F.R. van Guyse, X. Xu, R. Hoogenboom, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 2019, **57**, 2616.
- [42] B.D. Monnery, R. Hoogenboom, *Polymer Chemistry*, 2019, **10**, 3480.
- [43] S.L. Lin, M. R. Fuh, *Journal of Chromatography A*, 2010, **1217**, 3467.
- [44] E. Polo et al., *Bioorganic Chemistry*, 2019, **90**, 103034.
- [45] D. Elkhalfi, I. Al-Hashimi, A.E. al Moustafa, A. Khalil, *Journal of Drug Targeting*, 2021, **29**, 403.
- [46] E. Szliszka, Z.P. Czuba, B. Mazur, A. Paradysz, W. Krol, *Molecules*, 2010, **15**, 5336.
- [47] A. Modzelewska, C. Pettit, G. Achanta, N.E. Davidson, P. Huang, S.R. Khan, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2006, **14**, 3491.
- [48] T.L.C. Oldoni et al., *Separation and Purification Technology*, 2011, **77**, 208.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 maja 2022 r.

