

# Polioksazoliny

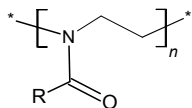
## – amfifilowe polimery o coraz większym zastosowaniu

**Polimery to bardzo wdzięczny temat, zarówno w nauce, jak i przemyśle. W końcu polimery występują w prawie każdej dziedzinie współczesnego życia. W ciągu ostatnich pięciu minut większość ludzi miała kontakt z co najmniej jednym produktem zawierającym polimery – od butelek z wodą, poprzez telefon komórkowy, aż po – na przykład – framugi okien. Mało kto jednak zdaje sobie sprawę z istnienia coraz bardziej popularnej grupy polimerów – polioksazolin. Polimery te cechuje m.in. amfifilowy charakter, czyli właściwości hydrofilowo-hydrofobowe. Do czego możemy je zatem wykorzystywać?**

Anna-Maria Tryba

**W** uproszczonej definicji możemy przyjąć, że polimery to substancje chemiczne o bardzo dużej masie cząsteczkowej, które składają się z wielokrotnie powtórzonych jednostek zwanych merami. Materiały te mają unikatowe właściwości, w zależności od rodzaju łączonych cząsteczek i sposobu ich wiązania. Pierwsze próby stworzenia materiału, który miał inne funkcje niż te występujące w środowisku naturalnym podejmowali starożytni mieszkańcy Meksyku, ok. 1000 lat p.n.e. Plemię Olmeków, którego nazwa oznaczała „ludzi gumy” i pochodziła od ich domeny, którą było przetwarzanie i handel kauczukiem, uznawane jest za prekursorów tworzyw sztucznych. Przetworzony kauczuk o różnej elastyczności wykorzystywano m.in. do produkcji gumowych podeszew. Modyfikacja kauczuku okazała się wymyślnym pomysłem, jeśli chodzi o zdobycie materiału o innowacyjnych właściwościach. Tak naprawdę cechy te po dzień dzisiejszy są największym atutem szeroko pojętego plastiku: jest elastyczny, lekki, nie koroduje, z łatwością można mu nadawać dowolne kształty i kolory, a z czasem stał się też stosunkowo tani w wytwarzaniu i obróbce.

Polioksazoliny (POx), które chcę przybliżyć w niniejszym artykule, są polimerami znanymi dopiero od nieco ponad 50 lat, ale praktycznie od początku ta zróżnicowana grupa związków budziła zainteresowanie zarówno naukowców, jak i przemysłu. Już wtedy największe nadzieje pokładano w amfifilowym polimerze poly(2-etylo-2-oksazolinie) (PEtOx), ze względu na jego znakomitą rozpuszczalność w wodzie i w rozpuszczalnikach organicznych. Obecnie w badaniach naukowych w zakresie materiałów dla medycyny panuje słuszny trend, aby stosować biomateriały polimerowe o strukturze chemicznej możliwie zbliżonej do naturalnie występujących związków, np. polipeptydów, w celu otrzymania biomateriałów doskonale biozgodnych. Polimery POx zdają się być alternatywnym rozwiązaniem dla np. poli(glikolu etylenowego) (PEG), poliwinylpirolidonu (PVP) i poli(N-2-hydroksypropylometakrylamidu) (PHPMA) w zastosowaniach biomedycznych ze względu na swoje bardzo dobre właściwości biologiczne i biozgodność. W dodatku ze względu na swoją budowę POx może mieć niezwykle wszechstronne właściwości, które można kształtować poprzez zmianę parametrów procesu polimeryzacji (m.in. długości łańcucha, składu segmentów). Poli(2-oksazoliny), mimo iż postrzegane są jako strukturalne analogi poliaminokwasów, to dzięki obecności trzeciorzęd-



Rys. 1. Wzór strukturalny poli(2-oksazolin)

dowej grupy amidowej w ich w szkielecie, wykazują większą stabilność w organizmie człowieka.

Rodzaj podstawnika R w łańcuchu bocznym polimeru determinuje jego charakter jako bardziej hydrofilowy bądź hydrofobowy. Im dłuższy łańcuch alkilowy w podstawniku, tym bardziej hydrofobowy jest charakter polimeru.

Ponadto polioksazoliny należą do grupy termoplastów, co pozwala na ich przetwarzanie również z wykorzystaniem technik przyrostowych, takich jak **druk 3D**. Możliwość sprzęgania z POx różnych grup funkcyjnych pozwala zmienić ich właściwości, przykładowo poprzez wprowadzenie biobójczych grup końcowych, takich jak np. czwartorzędowe sole amonowe, otrzymuje się wtedy polimery o właściwościach bakteriobójczych.

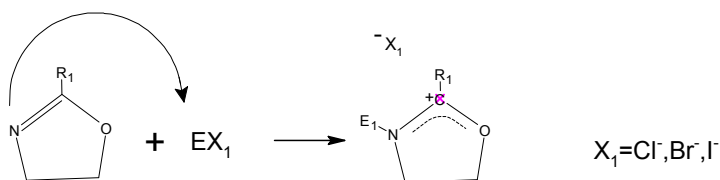
Kolejną istotną cechą POx jest ich prawie niezauważalny stopień degradacji w warunkach fizjologicznych. Stanowi to ważną właściwość polimerów, które dzięki temu mogą być stosowane jako biomateriały. Jednym z mechanizmów degradacji poli(2-oksazolin) jest ich częściowa hydroliza. Na drodze częściowej hydrolizy PEtOx powstaje poli[(2-etylo-2-oksazolina)-co-(etyleno imina)] (PEtOx-EI), która jest potencjalnie toksyczna, jednak udowodniono, że odpowiednio niewielki stopień hydrolizy nie stwarza zagrożenia i polimer ten może mieć zastosowania biomedyczne.

## Synteza POx

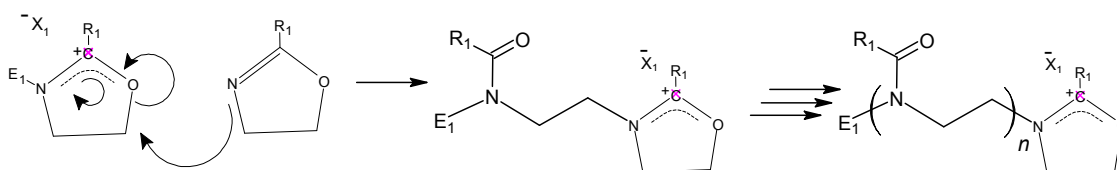
Najbardziej powszechną metodą otrzymywania POx jest żyjąca polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ang. *living ring opening polymerization* – LROP). Proces ten dzieli się na trzy etapy: inicjację, propagację oraz terminację i może przebiegać w sposób „żywy” (*living*), jeśli zostanie spełnionych kilka warunków. W szczególności wszystkie stosowane odczynniki muszą być całkowicie suche i wyjątkowo czyste, ponieważ każdy nukleofil może zakończyć polimeryzację na wczesnym etapie, co powoduje niepożądany, daleko idący rozkład masy molowej, któremu towarzyszą zanieczyszczenia.

Rodzaj syntezy jest także uwarunkowany reaktywnością jonu pochodzącego od inicjatora reakcji i może być to polimeryzacja kationowa (ang. *living cationic ring opening polymerization* – LCROP) (Rys. 2) lub anionowa. Inicjacja LCROP odbywa się przez atak nukleofilowy azotu iminowego 2-oksazoliny na inicjator elektrofilowy, taki jak: kwas Lewisa, kwas Brønsteda czy sole oksazoliny. W mechanizmie tej polimeryzacji atom węgla osłabionego wiązania C=O ulega atakowi nukleofilowemu następnego monomeru, w wyniku czego powstanie poli(2-oksazolina) z otwartym pierścieniem. Większość stosowanych obecnie inicjatorów, takich jak p-toluenosulfonian metylu (MeOT) i trifluorometanosulfonian metylu (MeOTf), prowadzi do kationowego mechanizmu polimeryzacji i daje możliwość powstania stabilnych (mniej nukleofilowych) anionów tosylianowych i triflatowych. Czynnikiem terminującym polimeryzację musi być nukleofil posiadający zdolność

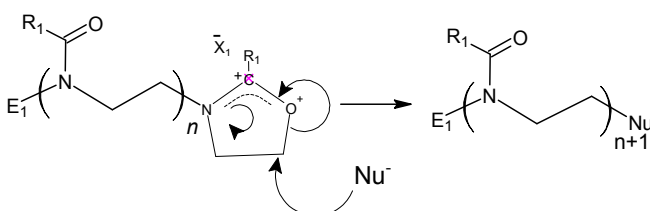
Inicjacja:



Propagacja:



Terminacja:



Rys. 2 Kationowa polimeryzacja polioksazolin

oddawania elektronów (woda, alkohole, aminy). Wybór inicjatora i terminatora określa końcową funkcjonalizację otrzymanej polioksazoliny.

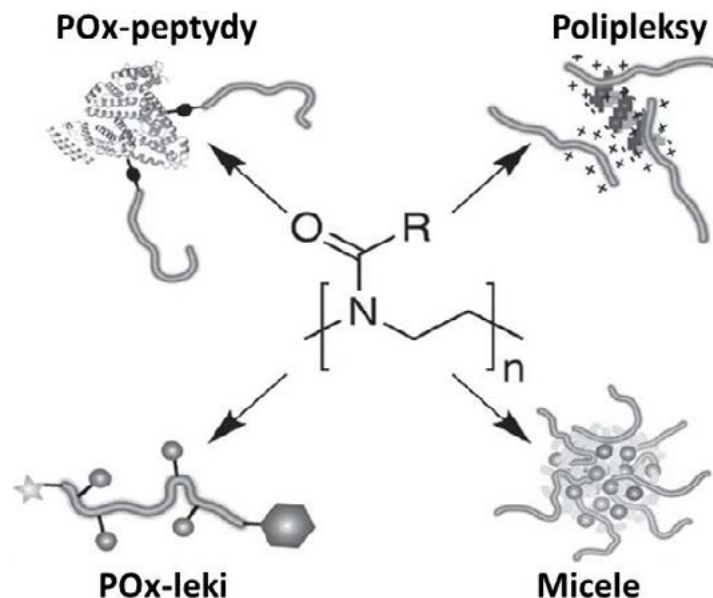
„Żywy” (ang. *living*) charakter tej metody polimeryzacji pozwala na przygotowanie dobrze zdefiniowanego kopolimeru blokowego poprzez dodanie drugiego monomeru, gdy pierwszy monomer jest już całkowicie zużyty.

Należy jednak pamiętać, że proces polimeryzacji jest w praktyce niezwykle skomplikowany i w jego trakcie może dojść do wielu nieplanowanych reakcji, m.in. reakcji przeniesienia. Odbywa się ona poprzez oderwanie protonu z atomu węgla R<sub>1</sub> czynnika propagującego, przez atom azotu monomeru. W konsekwencji powstają dodatnio naładowany „aktywowany” monomer i nienaładowany polimer z podwójnym wiązaniem węgla (C=C).

### Polioksazoliny w medycynie

Polioksazoliny jako polimery o unikatowych właściwościach, mogą znaleźć zastosowanie w szerokiej gamie wyrobów medycznych. Ze względu na znakomitą cytotokompatybilność i łatwość sterowania właściwościami fizykochemicznymi podczas polimeryzacji, idealnie nadają się do zastosowań medycznych. Polioksazoliny, a w szczególności poli(2-etylo-2-oksazolina) wykazują duży potencjał do produkcji rusztowań strukturalnych (w tym hydrofilowych i termoreaktywnych) lub komponentów dla inżynierii tkankowej. Rusztowania te mogą być użyteczne jako elementy strukturalne w trójwymiarowych hydrożelach do stymulacji wzrostu naczyń krwionośnych lub włókien nerwowych.

POx mogą znaleźć zastosowanie również w farmacji. Większość leków o silnym działaniu wykazuje słabą rozpuszczalność w wodzie lub innych rozpuszczalnikach – przykładem są preparaty do leczenia nowotworów, takie jak paklitaksel. W efekcie, aby uzyskać odpowiednie stężenie leku w organizmie trzeba podawać jego duże dawki, a to powoduje wiele skutków ubocznych u pacjentów. Rozwiązaniem może się okazać zastosowanie poli(2-oksazoliny) jako polimeru rozpuszczalnego w wodzie, który w postaci kopolimerów z innymi związkami polepszy działanie leków przeciwnowotworowych. Badania wykazały potencjał poli(2-oksazolin) do zwiększenia funkcjonalności leków cytostatycznych poprzez wytworzenie rdzeniowo usieciowanych miceli. W przypadku miceli, ilość aktywnego leku w preparacie zwiększa się do kilkudziesięciu procent, jak również poprawia się rozpuszczalność preparatu w wodzie. Wykazano, że paklitaksel jest w pełni aktywny w takim środowisku i zapewnia lepsze działanie przeciwnowotworowe w organizmie. Dodatkowo cząsteczki polioksazolin potrafią przebywać w organizmie przez dłuższy czas, co jest bardzo korzystne choćby ze względu na dotarcie do docelowej tkanki większej ilości leku. Wiele przeprowadzonych do tej pory badań nad połączeniami poli(2-oksazolin) ze wspomnianymi preparatami pokazuje, iż system dostarczania leków na bazie amfifilowych poli(2-oksazolin) staje się obiecującym rozwiązaniem ze względu na szerokie możliwości ich modyfikacji.



Rys. 3. Schemat najważniejszych terapeutycznych zastosowań POx.

Jak wcześniej wspomniałam, POx mogą także stanowić alternatywne rozwiązanie dla wciąż bardzo często stosowanego w badaniach poli(glikolu etylenowego) (PEG). Poli(2-oksazoliny) nie są cytotoksyczne nawet w wysokich stężeniach, co więcej w warunkach fizjologicznych nie rozkładają się, co czyni je idealnymi substancjami w zastosowaniu biomedycznym.

Dodatkowo niektóre POx mają zdolność kompleksowania DNA, tworząc charakterystyczne polipleksy (kompleksy polimer – DNA) (Rys. 3). DNA umieszczone na takim nośniku znacznie łatwiej ulega transferowi do komórki eukariotycznej, a zatem POx może być bardzo dobrym nośnikiem genów.

Sprzęganie POx z innymi molekułami o pożądanych właściwościach stanowi przedmiot intensywnych badań. Chociażby w ramach tej pracy wykorzystano najpierw same POx, a następnie POx sprzężone z sekwencją polipeptydów RGD w celu zmiany właściwości powierzchni uzyskiwanych membran PLGA na bardziej hydrofilową oraz, aby poprawić adhezję do niej komórek.

Jak wynika z powyższego opracowania, polioksazoliny stanowią źródło nowych możliwości stworzenia materiałów o unikatowych właściwościach. Szczególnie w dziedzinie inżynierii biomateriałów mogą być bardzo szeroko stosowane z powodu ich m.in. nietoksyczności oraz możliwości kontrolowania ich hydrofilowo-hydrofobowych właściwości poprzez kontrolowanie warunków polimeryzacji.

Mgr inż. Anna-Maria Tryba  
Doktorantka Wydziału Inżynierii Materiałowej i Ceramiki AGH

*Niniejszy artykuł stanowi fragment pracy doktorskiej Autorki, pt. „Wielofunkcyjne biomateriały do odbudowy tkanki kostnej” wykonywanej na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Ceramiki AGH oraz Instytutu Fizyki Jądrowej PAN.*