

POLÍMEROS INTELIGENTES EM APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

JOÃO F. MANO^{1,2,*}

A utilização de materiais poliméricos em aplicações biomédicas tem vindo a crescer nos últimos anos. Este fenómeno foi sendo potenciado pelos progressos espantosos em áreas como a química e física de polímeros, a engenharia dos materiais, a biologia, as nanotecnologias e a medicina. Em particular, o desenvolvimento de conceitos envolvendo polímeros que reagem a estímulos externos, como a temperatura, o pH e outros parâmetros físico-químicos e biológicos, tem suscitado um interesse crescente de investigadores e da indústria. Neste artigo apresentam-se exemplos representativos de sistemas que são capazes de controlar a libertação de moléculas terapêuticas, ou na utilização de polímeros inteligentes em dispositivos na área da medicina regenerativa, tais como em sistemas injetáveis que conseguem fixar células ou proteínas dentro do corpo, superfícies inteligentes que conseguem controlar a adesão de células ou hidrogéis cuja degradação é mediada pela própria atividade celular.

INTRODUÇÃO

Há propriedades dos materiais que variam de uma forma aproximadamente linear quando sujeitos a variações de condições ambientais: por exemplo, o volume de um líquido sofre uma variação gradual à medida que a temperatura aumenta, tendo este facto sido aproveitado para a conceção de termómetros. Há, no entanto, situações onde a resposta é claramente brusca, e não-linear. Um exemplo clássico, facilmente lembrado por quem tenha passado pelas bancadas das aulas de Química do ensino secundário, é o da variação do pH de uma solução contendo um ácido quando a esta são adicionados, de uma forma progressiva, volumes de uma solução alcalina. No início o pH mantém-se baixo, estável até que, de repente, para pequenas variações de volume da base, observa-se uma variação brusca de pH, ou da cor do indicador. Acima da ocorrência desse evento, a variação do pH passa novamente a não variar significativamente. A perícia do aluno era a de conseguir determinar exatamente o ponto de equivalência, ou seja, o volume certo para que a base tivesse reagido completamente com o ácido. Também em sistemas do mundo vivo, muito ricos

em macromoléculas (proteínas, polissacáridos, ácidos nucleicos...), se observa muitas vezes esse comportamento não-linear: estas substâncias são estáveis ao longo de intervalos largos de variáveis externas, como a temperatura, o pH ou a força iónica, mas sofrem variações drásticas na sua estrutura conformacional ou na solubilidade após variações subtis dessas variações em torno de valores críticos. Este tipo de observações tem inspirado o desenvolvimento de estratégias biomiméticas de forma a implementar o conceito de reação “tudo-ou-nada” a estímulos externos em sistemas poliméricos naturais e sintéticos para uma série de aplicações, incluindo na área biomédica [1].

A base comum de sistemas macromoleculares que reagem a estímulos externos está na alteração brusca,

normalmente reversível, de características das cadeias poliméricas, que incluem: o balanço hidrófilo-hidrofóbico, as conformações, a solubilidade, a degradação ou a reorganização molecular (por exemplo reticulação física). Esses estímulos podem ser de origens distintas. A Figura 1 apresenta uma organização em três diferentes níveis [2]: (i) estímulos físicos, que levam geralmente a alterações na dinâmica molecular, ao nível da termodinâmica do sistema polímero/solvente; (ii) químicos, que modulam as interações moleculares entre os segmentos poliméricos e as moléculas de solvente, ou entre cadeias poliméricas; ou (iii) biológicos, que permitem controlar as reações enzimáticas e o reconhecimento de recetores celulares. Existem sistemas que conseguem responder a vários estímulos, da mesma família ou de grupos diferentes.

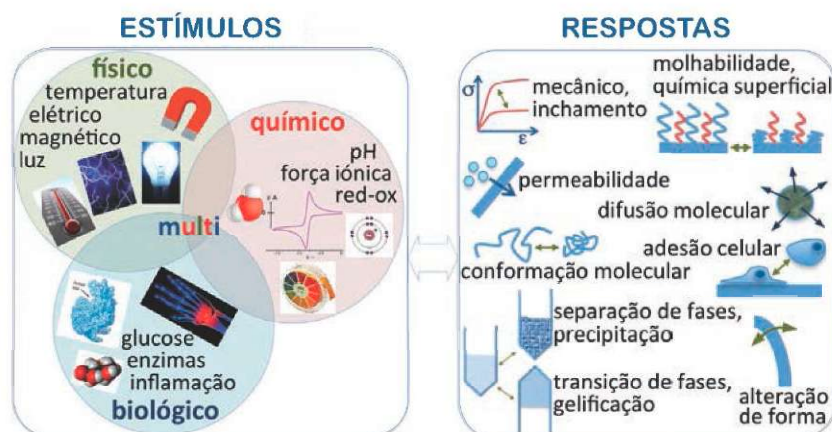


Figura 1 – Estímulos externos, do tipo físico, químico ou biológico (à esquerda) podem alterar drasticamente algumas propriedades de materiais poliméricos (à direita)

¹ Universidade do Minho, Grupo de Investigação 3B's, Departamento de Engenharia de Polímeros, Avepark, 4806-909 Caldas das Taipas, Guimarães

² Laboratório Associado ICVS/3B's, Braga/Guimarães

* E-mail: jmano@dep.uminho.pt

As respostas aos estímulos podem resultar em transformações de formas distintas (ver Figura 1). À escala molecular poderão existir alterações da geometria macromolecular ou nas interações com as moléculas de água, que se refletem em modificações de muitas propriedades macroscópicas. Para sistemas em volume, podem-se detectar variações bruscas de propriedades mecânicas, capacidade de absorção de água ou mesmo de forma. Também as propriedades de transporte podem ser afetadas, podendo-se assim controlar a permeabilidade e a difusão molecular. Uma solução polimérica homogênea pode também transformar-se numa suspensão heterogênea ou numa fase gelificada, numa gama estreita de variação dessa variável externa. Se tivermos os polímeros ligados à superfície de um substrato, poderemos verificar alterações de molhabilidade ou exposição de grupos químicos/bioquímicos específicos, de que podem influenciar, por exemplo, a adesão de células. Alguns desses processos poderão ser úteis para desenhar dispositivos ou sistemas com aplicação em áreas ligadas à medicina. Alguns exemplos serão dados neste artigo, focando principalmente em sistemas que respondem ao pH e à temperatura.

POLÍMEROS QUE RESPONDEM AO pH

Macromoléculas que possuem grupos ionizáveis ao longo da cadeia respondem de uma forma brusca a pHs perto do pK_a correspondente. Quando os grupos se apresentam carregados geram-se repulsões electrostáticas e interações com as moléculas de água que aumentam o volume hidrodinâmico das cadeias e a solubilidade do polímero na sua forma livre. Na sua forma não ionizável, as cadeias tendem a colapsar e a precipitar. A Figura 2 apresenta dois casos representativos de polímeros que respondem ao pH. O poli(ácido acrílico) contém grupos carboxílicos que aceitam prótons a pH baixo, mas acima do seu pK_a (ca. 4,28) os grupos ionizam-se e o polímero torna-se solúvel em água. O caso contrário, para uma polibase fraca, é também apresentado na Figura 2: o poli(metacrilato de N,N'-dietilaminoetil metacrilato) apresenta-se i-

zado a pH mais baixos e na sua forma neutra a pH mais elevados.

Nas aplicações biomédicas os polímeros sensíveis ao pH têm sido utilizados em situações onde possam existir alterações dessa variável no corpo. Um exemplo clássico é o do sistema digestivo, onde se verificam grandes variações de pH ao longo do trato gastrointestinal – Figura 3(a). Neste caso é possível desenhar sistemas de libertação de fármacos que podem ser administrados por via oral e que possam libertar o agente ativo em regiões específicas, como por exemplo no intestino. Normalmente, os sistemas de libertação controlada são preparados na forma de hidrogéis (ex. como nano- ou micropartículas) onde as cadeias poliméricas estão ligadas entre si através de ligações químicas ou físicas. Se as cadeias es-

tiverem ligadas por ligações estáveis, a dissolução do material é impedida e o sistema comporta-se: (i) como um hidrogel com uma forte capacidade de retenção de água na forma ionizável, sendo que o grau de inchamento depende diretamente do grau de reticulação; (ii) como uma rede polimérica com fraca capacidade de absorção de água, quando os grupos estão na sua forma neutra. A Figura 3(b) apresenta um exemplo de partículas compostas por alginato (um poliácido fraco) e um polímero que responde à temperatura, em que as cadeias estão organizadas como uma rede semi-interpenetrada [3]. Estas partículas foram reticuladas com iões cálcio e carregadas com um fármaco, a indometacina. A dependência da capacidade de absorção de água das partículas com o pH vai influenciar a forma como o fármaco encapsulado é libertado. A pH 2,1 o

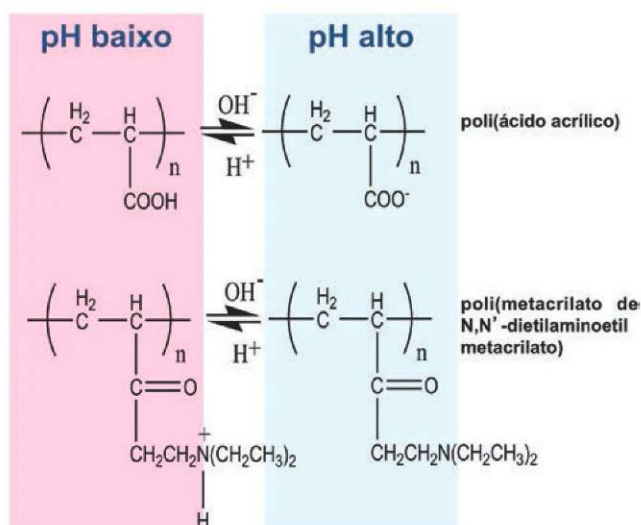


Figura 2 – Exemplos de dois polímeros, um poliácido e uma polibase, que respondem ao pH

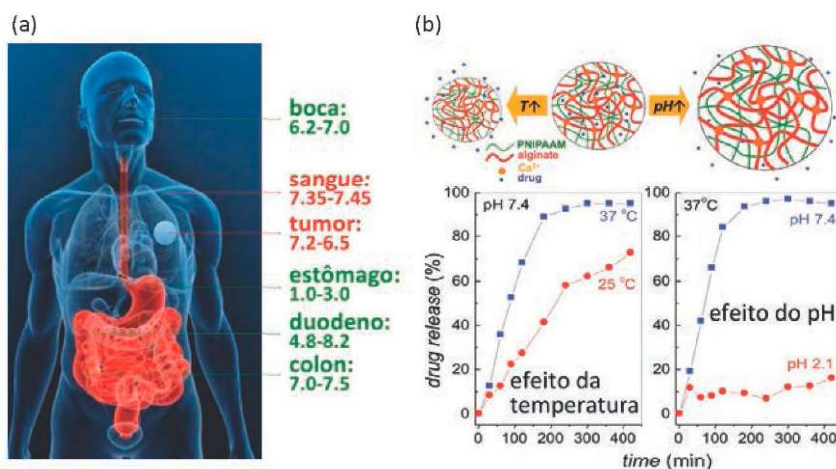


Figura 3 – (a): ao longo do trato gastrointestinal podem observar-se variações importantes de pH; o pH fisiológico sofre também alterações em regiões tumorais, que apresentam um pH mais baixo. (b): o perfil da libertação de indometacina de partículas formadas por redes interpenetradas contendo alginato e pNIPAAm depende simultaneamente da temperatura e do pH [3]

alginate está sob a sua forma neutra e as partículas estão mais desidratadas; nesta situação a liberação é dificultada. Pelo contrário, a pH fisiológico, a componente de alginato está carregada e as partículas conseguem absorver mais água, facilitando a liberação do fármaco por difusão - ver perfil de liberação da indometacina no gráfico da Figura 3(b). Este conceito poderia ser integrado na concepção de dispositivos de liberação que poderiam prevenir a liberação do fármaco no estômago mas promover esse processo, por exemplo, no duodeno ou no intestino.

Também ao nível celular existem diferenças locais de pH que podem ser utilizadas para introduzir substâncias bioativas ou genes em estratégias de terapias celulares ou terapia gênica [4]. O transporte de material genético para o interior das células não é óbvio, visto o DNA ser carregado negativamente, ser facilmente degradado e ter uma massa molecular elevada. Polímeros catiónicos, como a poli(etilenoimina), PEI, podem complexar com nucleótidos através de interações electrostáticas e têm sido usados no desenvolvimento de nano-sistemas de transporte de cadeia nucleotídica. Após a endocitose, os endossomas constituem os primeiros compartimentos celulares para esses complexos, que evoluem para endossomas tardios e finalmente para lisossomas; durante esse processo, o pH decai continuamente e a degradação enzimática aumenta de atividade.

É fundamental que o DNA se possa dissociar e escapar desse ambiente hostil para o citoplasma e de seguida para o núcleo. Policatiões que consigam responder ao pH e absorver prótons em resposta à acidificação do endossoma podem romper a vesícula e libertar o DNA. Para além de nucleótidos, tem sido propostos sistemas de transfeção sensíveis ao pH para outro tipo de moléculas; por exemplo, nanopartículas com o núcleo composto por poli(metacrilato de 2-diethylamina) revestido com poli(metacrilato de 2-aminoetilo) revelaram poderem ser utilizadas na liberação intracelular de moléculas impermeáveis à membrana celular, tal como a calceína e a ovalbumina, em células dendríticas [5].

Os hidrogéis que respondem ao pH podem também ser utilizados em sistemas de liberação inteligente de insulina. Um conceito elegante envolve a imobilização da enzima oxidase de glicose num hidrogel sensível ao pH, o poli(metacrilato de 2-hidroxietilo-co-metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo), incorporando uma solução saturada de insulina [6]: na presença de um ambiente com excesso de glucose, essa difunde-se para o interior do hidrogel e é catalisada pela enzima em ácido glucónico, levando a uma diminuição do pH local; esse efeito promove o inchamento do hidrogel, facilitando a liberação da insulina da matriz para o seu exterior; espera-se que a liberação da insulina decresça o nível de glucose e a contração do hidrogel, reduzindo a liberação de insulina para um nível basal. Através de um desenho eficaz da matriz seria possível construir um sistema de liberação controlada de insulina autorregulável que pudesse responder às necessidades fisiológicas do corpo.

POLÍMEROS QUE RESPONDEM À TEMPERATURA

A temperatura será um dos parâmetros mais investigados em sistemas inteligentes para aplicações biomédicas. Existem polímeros cuja conformação das cadeias e a sua interação com moléculas de água apresentam

uma descontinuidade em regiões de temperatura um pouco inferiores à do corpo humano. Tal fato tem sido aproveitado no desenvolvimento de inúmeros conceitos engenhosos tal como, atuadores, sistemas de liberação de fármacos, ou superfícies com controlo de adesão celular. Serão aqui apresentados alguns exemplos.

A poli(N-isopropilacrilamida), PNIPAAm, é o polímero termosensível mais conhecido, cuja temperatura crítica de solubilidade inferior (LCST na sigla em inglês) em água é por volta de 32°C - ver estrutura química na Figura 4(a) [7]. Isso significa que a PNIPAAm é solúvel em água abaixo da LCST e precipita nesse meio quando a temperatura ultrapassa esse valor. A solubilidade é afetada porque as cadeias anfífilas de PNIPAAm escondem os grupos amida hidrofílicos e expõem os grupos isopropilo, adotando uma conformação globular. Crê-se que esta transição envolva a quebra de ligações por pontes de hidrogénio intermoleculares entre as moléculas de água e as cadeias poliméricas, que são substituídas, acima da LCST, por ligações de hidrogénio intramoleculares entre os grupos amida desidratados - esse processo é termodinamicamente favorável visto que o desprendimento das moléculas de água aumenta a entropia do sistema. É possível preparar copolímeros

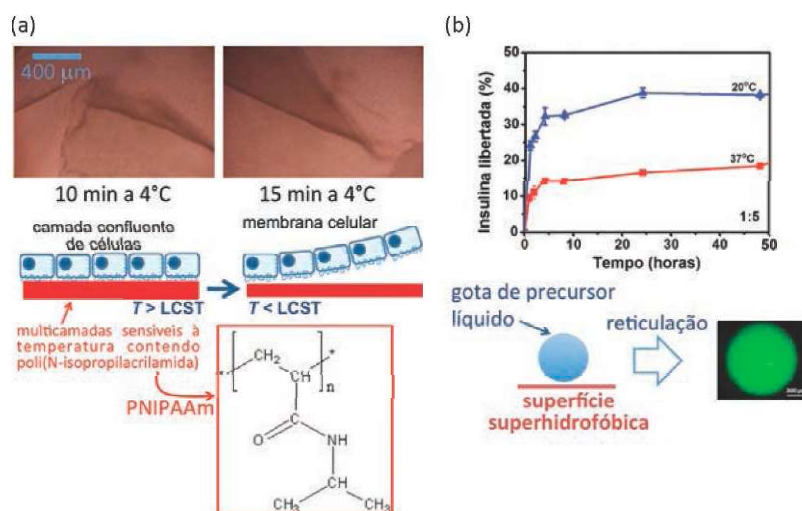


Figura 4 – (a): a preparação de membranas celulares pode ser conseguida utilizando um substrato que responde à temperatura; as imagens mostram o destacamento de uma membrana de células por abaixamento de temperatura ao fim de 10 e 15 minutos, depois da cultura de uma membrana confluyente de células sobre multicamadas de polieletrólitos contendo PNIPAAm [11]. (b): perfil de liberação de insulina a duas temperaturas a partir de partículas contendo uma rede à base de dextrano e PNIPAAm (proporção de 1:5 em massa); as partículas foram preparadas utilizando suportes superhidrofóbicos que conseguem repelir as gotas de precursores poliméricos durante a sua reticulação na forma de partículas de hidrogel – a imagem mostra o exemplo de uma partícula contendo albumina marcada com um grupo fluorescente [12]

aleatórios à base de PNIPAAm contendo elementos mais hidrofílicos ou mais hidrofóbicos de forma a controlar o valor da LCST.

A natureza é uma fonte riquíssima e inesgotável de inspiração para o desenvolvimento de novos conceitos, muitos deles com aplicações diretas em áreas biomédicas [8]. Polímeros do tipo elastina não polipeptídeos obtidos por engenharia genética que mimetizam a estrutura da elastina natural, nomeadamente a sequência VPGVG, responsável por atribuir uma resposta à temperatura a esses materiais semelhante à observada na PNIPAAm, apesar do mecanismo ser distinto. É possível, por exemplo, revestir estes polímeros biomiméticos e biocompatíveis em superfícies de forma que a sua molhabilidade e grau de hidratação varie bruscamente em torno de uma temperatura crítica [9]. Este tipo de superfícies inteligentes tem sido utilizado, por exemplo, no controlo da adesão de células. O grupo do Prof. Okano, da Tokyo Women's Medical University, desenvolveu superfícies com resposta à temperatura a partir de revestimentos à base de PNIPAAm para produzir membranas implantáveis feitas de células [10]. As células são cultivadas nesses substratos termosensíveis até se formar uma monocamada de células confluentes, a 37°C, quando a superfície apresenta um caráter hidrofóbico. As células podem ser recuperadas na forma de uma membrana, apenas baixando a temperatura de forma a superfície adquirir características hidrofílicas: nessas condições, as células tendem a destacar-se da superfície, juntamente com a matrix extracelular produzida; como as ligações entre células adjacentes não é alterada, forma-se no final uma membrana de células com boa integridade mecânica.

A Figura 4(a) apresenta um esquema com a produção de membranas celulares. Como é possível produzir-se essas membranas utilizando células do próprio paciente, evita-se qualquer problema de rejeição após o transplante. Foram propostas membranas monocamada de células em regeneração da córnea, epitélio do esôfago, músculo cardíaco, ou ligamento perio-

dontal, mostrando poder aderir ao tecido hospedeiro sem necessidade de sutura. É possível construir-se tecidos mais complexos por empilhamento de diferentes membranas celulares, incluindo mesmo tipos de células distintas. Normalmente, a preparação das superfícies para produção de membranas celulares envolve a ligação covalente de macromoléculas à base de PNIPAAm à superfície de substratos planos. Recentemente, foi proposto um método alternativo que permite a produção de filmes finos termosensíveis através de interações eletrostáticas, utilizando a técnica de camada-sobre-camada [11]. Esta técnica permite a disposição sequencial de camadas de espessura nanométrica de macromoléculas possuindo, por exemplo, cargas contrárias. No final é possível produzir-se um filme nanoestruturado, cuja espessura pode ser controlada através do número de camadas depositadas. No caso referido, as multicamadas foram construídas utilizando-se alginato (como polianião) e quitosano enxertado com PNIPAAm (policação contendo uma componente termosensível). Foi possível cultivar-se células até à confluência sobre essas multicamadas a 37°C. Expondo o sistema a baixa temperatura, as células destacam-se na forma de uma membrana, como é possível ver nas imagens da Figura 4(a).

As aplicações biomédicas mais vulgares de polímeros sensíveis à temperatura estão relacionadas com hidrogéis para libertação inteligente de fármacos. Isso é motivado pelo facto da temperatura corporal ou de certos locais no corpo variar em consequência de febre ou doenças e infeções locais. Desta forma, seria útil conceber dispositivos que pudessem despoletar a libertação de agente ativos nestas situações. A Figura 4(b) apresenta um exemplo de hidrogéis processados na forma de partículas, e que conseguem responder à temperatura. Utilizou-se uma metodologia inovadora que consistiu em utilizar um substrato superhidrofóbico para manter gotas do precursor polimérico com uma geometria quase-esférica durante a sua gelificação, para se obter partículas elásticas com essa forma no final (esquema da Figura 4(b)) [12]. O precursor continha dextrano com grupos metacrilato

e PNIPAAm que foi reticulado através de radiação ultravioleta. Durante esse processo foi possível encapsular proteínas com grande eficiência - na Figura 4(b) mostra-se uma imagem de uma partícula contendo albumina marcada com um grupo fluorescente. Devido à presença de PNIPAAm é visível a diferença entre os perfis de libertação de insulina à temperatura normal e a 37°C (Figura 4(b)). A 37°C forma-se um revestimento com características mais hidrofóbicas e impermeáveis devido à desidratação do polímero termosensível, dificultando a libertação da proteína do interior da partícula à temperatura fisiológica.

É também possível desenvolverem-se sistemas que respondem, de uma forma independente, a mais do que um estímulo. No exemplo já discutido da Figura 3(b) pode-se observar que as partículas, que contêm também PNIPAAm, também respondem à temperatura. Neste caso, a pH fisiológico, a passagem da temperatura de 25°C para 37°C aumenta a velocidade de libertação do fármaco; aqui o fenómeno deverá resultar da contração do volume das partículas que tende a promover a expulsão do conteúdo líquido (mais as substâncias dissolvidas). Sistemas de resposta dual também podem potenciar o desenvolvimento de uma nova geração de sistemas de libertação de anticancerígenos, visto que lesões malignas tendem a diminuir o pH extracelular e aumentar a temperatura em torno do tumor. Um exemplo muito interessante apresenta uma proposta de nano-contentores de fármacos antitumorais preparados a partir de poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) e policaprolactona, que conseguem distinguir tecidos normais e patológicos, "lendo" simultaneamente o pH e a temperatura, aumentando a eficiência da libertação do conteúdo e, desta forma, promovendo uma eficácia maior no tratamento [13].

Outra classe importante de sistemas termosensíveis são as soluções poliméricas que se encontram numa fase líquida à temperatura ambiente e que se transformam em gel por aquecimento [14]. Esses materiais permitem a introdução e fixação de elementos biológicos, incluindo fármacos, células, proteínas ou genes, em locais es-

peciais do corpo através de métodos não invasivos (por exemplo, por uma simples injeção). Muitos polímeros de origem natural, como a gelatina e alguns polissacarídeos possuem como características o gelificarem por variação de temperatura em solução. Um exemplo sintético é a combinação de quitosano e fosfato de glicerol que, em solução, pode gelificar *in situ* por aquecimento através de uma combinação de fatores, como as ligações iônicas e de hidrogênio e as interações hidrofóbicas; foi possível desenvolver um sistema injetável baseado nessa composição contendo nanopartículas inorgânicas que promovem uma ligação do biomaterial ao tecido ósseo [15].

Outra possibilidade é de ligar quimicamente PNIPAAm, ou outro polímero termosensível, a macromoléculas inertes: neste caso a passagem acima do LCST pode promover a formação de uma rede tridimensional e, desta forma, um hidrogel estável. Os copolímeros combinando metilcelulose e PNIPAAm, por exemplo, podem gelificar à temperatura fisiológica [16]. Neste caso, foi possível combinar células do tipo condrogênico logo na fase líquida e encapsulá-las a 37°C no hidrogel resultante; até 28 dias de cultura, as células mantiveram-se viáveis *in vitro* e conseguiram mesmo produzir matriz-extracelular. O sistema produzido poderia ser, desta forma, utilizado em estratégias de engenharia de tecidos de cartilagem, como um material de suporte a células com vista à regeneração desse tecido.

SISTEMAS QUE RESPONDEM A OUTROS ESTÍMULOS

Investigadores de muitos grupos têm vindo a criar sistemas que conseguem responder a outro tipo de estímulos. Os mais atrativos são aqueles que não levam à degradação dos materiais e que sejam inócuos para células e tecidos. Existem exemplos extremamente interessantes de conceitos baseados em resposta à luz, ou a campos magnéticos, que conseguem promover mudanças de hidratação/solubilização ou a alteração de forma. Desafia-se aqui o leitor a pesquisar sobre esse tema e encontrar soluções que têm sido propostas em áreas como músculos artificiais ou outros

atuadores, hidrogéis para libertação de fármacos, suturas inteligentes, ou suportes para culturas celulares. Também para aplicações em terapias avançadas é interessante considerar dispositivos que conseguem responder seletivamente a eventos biológicos, oferecendo assim novas perspectivas de diálogo entre os materiais e o corpo. Apenas a título de exemplo, Hubbell e colaboradores propuseram uma família de hidrogéis baseados em polietilenoglicol reticulados com sequências peptídicas que podem ser clivadas especificamente por metaloproteínases, uma classe de enzimas que, para além de outras funções, está envolvida na degradação da matriz extracelular durante o processo de remodelação [17].

Esses hidrogéis são efetivamente sensíveis às células e degradam apenas como resposta ao processo de migração celular dentro do volume da matriz, durante o qual essas enzimas são segregadas. Este constitui um exemplo elegante de sistemas de encapsulamento celular com potencial para ser utilizado em engenharia de tecidos humanos.

CONCLUSÕES

Os progressos na medicina necessitam do desenvolvimento de novos dispositivos que possam detetar eventos patológicos em estágios iniciais, e que possam tratar de uma forma controlada no tempo e no espaço regiões específicas do corpo, fornecendo substâncias terapêuticas, ou estimulando processos de regeneração em órgãos ou tecidos. Polímeros que respondem de uma forma não linear a estímulos externos têm sido introduzidos em conceitos interessantes com utilidade nessas áreas. Foram mostrados alguns exemplos representativos, principalmente sistemas que respondem ao pH e à temperatura, que são capazes de controlar a libertação de moléculas, incluindo em sistemas autorreguláveis, ou conceitos úteis na área da medicina regenerativa (por exemplo, sistemas injetáveis que conseguem fixar células ou proteínas dentro do corpo, superfícies inteligentes que conseguem controlar a adesão de células ou hidrogéis cuja degradação é mediada pela própria atividade celu-

lar). Existe ainda muito espaço para se continuar a desenvolver sistemas originais deste tipo, sendo necessário o envolvimento de equipas multidisciplinares onde químicos e engenheiros desempenham papéis fundamentais. A combinação de materiais inteligentes com abordagens biomiméticas e nanotecnológicas poderão trazer conceitos inovadores e radicais de grande aplicabilidade, que garantirão o interesse de novas gerações de investigadores.

REFERÊNCIAS

- [1] J.F. Mano, Adv. Eng. Mater. 10, 515-527 (2008).
- [2] E. Cabane, Z. Zhang, K. Langowska, C.G. Palivan, W. Meier, Biointerfaces 7:9 (2012).
- [3] J. Shi, N.M. Alves, J.F. Mano, Macromol. Biosci. 6, 358 (2006).
- [4] I.K. Park, K. Singha, R.B. Arote, Y.J. Choi, W.J. Kim, C.S. Cho, Macromol. Rapid Commun. 31, 1122-1133 (2010).
- [5] Y. Hu, T. Litwin, A.R. Nagaraja, B. Kwong, J. Katz, N. Watson, D.J. Irvine, Nano Lett. 7, 3056 (2007).
- [6] T. Traitel, Y. Cohen, J. Kost, Biomaterials 21, 1679 (2000).
- [7] H.G. Schild, Prog. Polym. Sci. 17, 163-249 (1992).
- [8] "Biomimetic Approaches for Biomaterials Development", ed. J.F. Mano, Wiley-VCH, 2012.
- [9] R.R. Costa, C.A. Custódio, F.J. Arias, J.C. Rodríguez-Cabello, J.F. Mano, Small 7, 2640-2649 (2011).
- [10] K. Nagase, J. Kobayashi, T. Okano, J. R. Soc. Interface, 6, S293-S309 (2009).
- [11] G.V. Martins, J.F. Mano, N.M. Alves, Langmuir 27, 8415-8423 (2011).
- [12] A.C. Lima, W. Song, B. Blanco-Fernandez, C. Alvarez-Lorenzo, J.F. Mano, Pharm. Res. 28, 1294-1305 (2011).
- [13] L. Zhang, R. Guo, M. Yang, X. Jiang, B. Liu, Adv. Mater. 19, 2988 (2007).
- [14] L. Yu, J. Ding, Chem. Soc. Rev. 37, 1473 (2008).
- [15] D.S. Couto, Z. Hong, J.F. Mano, Acta Biomater. 5, 115-123 (2009).
- [16] H. Sá-Lima, K. Tuzlakoglu, J.F. Mano, R.L. Reis, J. Biomed. Mater. Res. Am 98A, 596-603 (2011).
- [17] M.P. Lutolf, J.L. Lauer-Felds, J.A. Hubbell, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 100, 5413 (2003).

The first genuinely multidisciplinary journal

Co-Chairmen of the Editorial Board:



Matthias Driess
(Technische Universität Berlin, Germany)



Michal Hocek
(Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech Republic)



Nico Sommerdijk
(Eindhoven University of Technology, The Netherlands)

ISSN (online): 2192-6506
2012. Volume 77 · 12 issues per year

Succeeding the *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* from 2012

Unique:

Articles in *ChemPlusChem* cover at least two different subfields of chemistry or one of chemistry and one of another scientific discipline (e.g. organic + computational, inorganic + analytical, physical + theoretical, materials + biotechnology, biological + organic).

ChemPlusChem is a sister journal of:

ChemPlusChem is one of 11 journals of *ChemPubSoc Europe* – an organization comprising 16 European chemical societies.
www.chempubsoc.eu



Impact Factor[®]:
5.476

 **ChemPubSoc Europe**

A GENUINELY MULTIDISCIPLINARY JOURNAL

CHEMPLUSCHEM

CENTERING ON CHEMISTRY



Submit now!

Editorial: N. A. Compton, M. Spiniello
Original Contributions: Controlled Release of Anticancer Drugs from Core/Shell Nanoparticles (N. Ž. Knežević et al.)
Platinum-Mediated Nitrile-Amidoxime Coupling Reactions (V. Y. Kukushkin et al.)
Photoactive Materials Based on Zeolite L (J. Bañuelos-Prieto, et al.)

 **WILEY-VCH** www.chempluschem.org 

www.chempluschem.org

 **WILEY-VCH**