

# TERMOWRAŻLIWE POLIMERY W TECHNOLOGII POSTACI LEKU

## I. KLASYFIKACJA I CHARAKTERYSTYKA

Janusz Pluta, Bożena Karolewicz

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku  
Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich

---

### Streszczenie

Poniższe opracowanie jest przeglądem literaturowym, dotyczącym wykorzystania polimerów termowrażliwych w technologii postaci leku. W pierwszej części pracy dokonano klasyfikacji tych związków i scharakteryzowano poszczególne grupy polimerów. W drugiej części przeglądu opisano możliwości wykorzystania polimerów termowrażliwych w opracowaniu nośników substancji leczniczych, podawanych różnymi drogami tj. na drodze doustnej, doodbytniczej, w postaciach podawanych pozajelitowo, aplikowanych na skórę, błony śluzowe, czy w postaciach ocznych.

Zastosowanie polimerów termowrażliwych w opracowywaniu nowych postaci leku, pozwala na wykorzystanie ich właściwości żelowania poniżej lub w zakresie temperatury fizjologicznej. Umożliwia to podanie nośnika substancji leczniczej w formie płynnej czy półstałej, a po aplikacji w miejscu działania przejście w formę stałą - sprężystą. Dzięki możliwości żelowania w określonej temperaturze, w literaturze funkcjonuje określenie dla tych postaci leku - *thermosensitive drug delivery*. Podanie takich form leku pozwala na wydłużenie czasu kontaktu substancji leczniczej z miejscem aplikacji i umożliwia uzyskanie jej przedłużonego uwalniania, często przy jednoczesnej redukcji podawanej dawki.

**Słowa kluczowe:** polimery termowrażliwe, przemiana fazowa żol-żel

---

THERMOSENSITIVE POLYMERS IN DRUG FORM TECHNOLOGY

## I. CLASSIFICATION AND CHARACTERISTICS

### Summary

The following presentation is a review of literature related to application of thermosensitive polymers in technology of drug form. In this review described the classification and examples of this polymers. Thermosensitive drug delivery can be used as substances carriers, which are applied in oral system, vaginal systems of release, applied on skin, the rectal, nasal, passed to eyes and parenteral. Sol-gel transition of the prepared formulations at physiological temperature ranges of the body makes possible their application in the liquid state and subsequent gelification *in situ* providing a prolonged release of the active substance at the application site.

**Key words:** thermosensitive polymers, sol-gel transition temperature

---

W termodynamice fazą nazywa się część układu jednorodną pod względem chemicznym i fizycznym, oddzieloną od reszty układu fizycznego powierzchnią rozdziału, tzw. granicą międzyfazową. Faza rozproszona w układzie koloidalnym znajduje się w stanie zolu, jeżeli jej cząsteczki są obiektami niezależnymi od siebie. Po przejściu w stan żelu pewna liczba łańcuchów tworzy sieć nieskończoną i w układzie pojawia się opór względem przyłożonych z zewnątrz naprężeń, a żel podlega deformacjom w sposób podobny do ciała stałego [1].

Polimery termowrażliwe są związkami wielocząsteczkowymi, które w roztworach wodnych wykazują temperaturową zależność przejścia zol-żel. Przejście z postaci cieczy lepkiej w postać sprężystą w tych układach następuje w zakresie dolnej krytycznej temperatury rozpuszczania (LCST), w wyniku szybkiego wzrostu lepkości [2-7]. Wartości dolnej krytycznej temperatury rozpuszczania dla wybranych roztworów polimerów przedstawiono w tabeli 1.

W roztworach termowrażliwych związków wielocząsteczkowych wzrost temperatury do wartości LCST, powoduje zwiększenie się entropii ( $\Delta S > \Delta H$ ) i zmniejszenie się energii swobodnej wiązania ( $\Delta G < 0$ ), co sprzyja zastępowaniu oddziaływań łańcucha polimeru z cząsteczkami rozpuszczalnika przez międzyłańcuchowe i wewnątrzłańcuchowe

oddziaływania hydrofobowe oraz przez wewnątrz i międzycząsteczkowe wiązania wodorowe (ryc.1) [3, 9-11].

Klasyfikacja wrażliwych na temperaturę polimerów obejmuje ich podział na cztery grupy: polimery, których przejście fazowe opiera się na LCST, polimery, których przemiana zol-żel związana jest z istnieniem równowagi amfifilowej, biopolimery i sztuczne polipeptydy [3, 13].

### **POLIMERY, KTÓRYCH PRZEMIANA FAZOWA OPIERA SIĘ NA LCST**

Do pierwszej grupy termowrażliwych związków wielkocząsteczkowych, charakteryzujących się przejściem fazowym powyżej dolnej krytycznej temperatury rozpuszczania, zalicza się przede wszystkim poli(N-podstawione akrylamidy) (ryc. 2) [13-17]. Polimery te w temperaturze poniżej LCST rozpuszczają się w roztworze wodnym i szybko przechodzą w postać półstałą po jej przekroczeniu. Ostre przejście fazowe w zakresie temperatury 32°C-34°C w środowisku wodnym, posiada najlepiej zbadany w tej grupie związek poli(N-izopropylakrylamid) (PNIPAAm) [14, 17-21]. Termowrażliwe zachowanie tego polimeru było obszernie analizowane, dla zrozumienia samego mechanizmu przejścia fazowego i dla rozwijania nowych możliwości aplikacji termowrażliwych związków wielkocząsteczkowych. Fragment N-izopropylakrylamidowy (NIPAAm) związku projektowano w celu uzyskania określonej temperatury LCST i odpowiedniej kinetyki przejścia fazowego, po opracowaniu na jego bazie nośników leku [10, 13, 22-24]. Dolną krytyczną temperaturę rozpuszczania opisanego polimeru, można modyfikować za pomocą jego kopolimeryzacji z innymi monomerami. Wprowadzenie do struktury tego związku hydrofilowych jednostek powoduje wzrost LCST. Badania wykazały, iż w zależności od tożsamości i stężenia komonomeru, kopolimery PNIPAAm posiadają temperaturę przejścia fazowego zol-żel w zakresie temperatur 25-60°C (ryc. 2) [8, 25-33] .

Do termowrażliwych, syntetycznych polimerów charakteryzujących się przejściem fazowym w zakresie LCST zalicza się także poli(N-winyloizobutyloamid), poliwinylometylowy eter, poli(N-winylokaprolaktam) (PVCL) i poli(dimetyloaminoetyloetakrylan) [34-40].

### **POLIMERY, KTÓRYCH PRZEMIANA FAZOWA OPIERA SIĘ NA**

## AMFIFILOWEJ RÓWNOWADZE

Amfifilowe blokowe kopolimery są opisywane w literaturze jako grupa związków wielkocząsteczkowych, posiadająca zdolność tworzenia miceli w roztworach wodnych, dzięki obecności zarówno grup o charakterze hydrofilowym, jak i hydrofobowym. Przejście fazowe zol–żel tych kopolimerów następuje w efekcie powiększania się objętości miceli, powstających przy równowadze hydrofilowo-hydrofobowej oraz w wyniku ich trójwymiarowego, kryształopodobnego upakowania [13].

Do amfifilowych związków wielkocząsteczkowych należą przede wszystkim trójblokowe kopolimery, zbudowane z polioksyetylenu i polioksypropylenu (PEO–PPO–PEO) oraz kopolimery powstające na skutek zastąpienia fragmentu PPO w strukturze makrocząsteczki innymi blokami, tj. poli(1,2-oksybutylen) (PBO), poli(L-kwas mlekowy) (PLLA), czy polimleczano-co-glikolan (PLGA) [13, 41, 42].

Coraz częściej do otrzymywania nośników substancji leczniczej wykorzystuje się kopolimer PEO-PLGA-PEO, którego roztwory w temperaturze pokojowej istnieją w postaci zolu, zaś w temperaturze 37°C formują przezroczysty żel [43]. Inaczej w roztworze wodnym zachowuje się kopolimer polioksyetylenu z kwasem poli(L-mlekowym). W temperaturze 45°C roztwory tego polimeru występują w stanie zolu i przekształcają się w temperaturze ciała w formę żelu. Konieczność wcześniejszego podgrzania roztworów przed aplikacją, ogranicza jednak zakres zastosowania opisanego kopolimeru jako nośnika leku [17].

Wrażliwe na zmiany temperatury systemy konstruowane są również na bazie trójblokowego kopolimeru PEG-PLGA-PEG, utworzonego z połączenia glikoli polioksyetylenowych z polimleczanem-co-glikolanu. Na właściwości tego kopolimeru mają wpływ zarówno wzajemny stosunek molekularny równowag grup hydrofobowych i hydrofilowych, jak i układ odmiennych ciężarów cząsteczkowych. Zastosowanie PEG o małej masie cząsteczkowej i PLGA o dużym ciężarze, wpływa na powstanie w roztworze wodnym kopolimeru, który występuje w temperaturze pokojowej w postaci roztworu, a w temperaturze ciała przechodzi w ciągu kilku sekund w lepki żel [41, 44, 45]. Dzięki obecności w strukturze kopolimeru fragmentów o charakterze hydrofilowym i hydrofobowym w żelach sporządzonych na bazie PEG-PLGA-PEG, można podawać zarówno leki o charakterze lipofilowym, jak i hydrofilowym, tj. spironolakton i ketoprofen [8].

Równowaga hydrofilowo-hydrofobowa wielu amfifilowych polimerów może być modyfikowana przez wprowadzanie do ich szkieletu bocznych łańcuchów, mających

hydrofilowe i hydrofobowe właściwości. LCST poli(organofosfazenu) i zmienia się w zakresie od 50 do 93°C, w zależności od budowy wprowadzonych grup [37, 46]. Lee i wsp. w swoich pracach opisali także cyklotrifosfazen, inny termowrażliwy polimer, z bocznymi grupami polietylenoglikolową i estrową pochodzącą od kwasu aminokarboksyłowego (ryc. 3) [47, 48].

Do amfifilowych polimerów termowrażliwych zalicza się również polioksyetylenowane glikole polioksypropylenowe, tzw. pluroniki (Pluronic<sup>®</sup>). Pluroniki, znane także pod nazwą poloksamery, są obszerną grupą związków wielkocząsteczkowych, stosowaną od 1950 roku jako dodatki do żywności i substancje pomocnicze w technologii postaci leku [49-53]. Strukturę blokowych kopolimerów PEO-PPO stosowanych w technologii postaci leku przedstawiono na rycinie 4. Odmienne właściwości fizykochemiczne pluroników, są uzyskiwane przez zmianę rozmiaru poszczególnych bloków i całkowitej masy cząsteczkowej związku. Molekularne rozproszenie poloksameru ma miejsce poniżej krytycznego stężenia micelnego (CMC). Powyżej CMC poszczególne monomery polimeru tworzą samorzutnie kuliste micelle o średnicy około 20-80 nm, zbudowane z rdzenia tworzonego przez bloki PO i korony powstałej z bloków EO [54, 55]. Rdzeń jest kompartmentem hydrofobowym, oddzielonym od fazy wodnej hydrofilowymi łańcuchami korony, przez co w jego granicach kształtuje się przestrzeń dla zamykania lipofilowych substancji leczniczych. Polimerowe micelle poloksamerowe mogą być stosowane jako skuteczne nośniki substancji słabo rozpuszczalnych, o niepożądanym farmakokinetyce i o niskiej stabilności w fizjologicznym środowisku (ryc. 4) [54].

20-22% roztwory Pluroniku F-127 są płynne w temperaturze około 4°C i szybko formują wysoko lepki żel po ogrzaniu do temperatury około 15-18°C. Wzrost temperatury powoduje odwodnienie podjednostek blokowych kopolimerów początkowo zmniejszając rozpuszczalność bloku PO i w dalszym etapie bloku EO. Uwalnianie leku z żelu otrzymanego z wykorzystaniem tego polimeru, następuje przez dufuzję i rozkład nośnika po miejscowym podaniu. Dodatek soli i organicznych rozpuszczalników może zmieniać temperaturę przejścia fazowego żół-żel roztworów Pluroniku F-127 i może mieć znaczący wpływ na ilość uwalnianego leku [56, 57].

## **BIOPOLIMERY**

Polisacharydy, tj. agaroza, amyloza, amylopektyna, karragen, gellan i jego pochodna, ester benzylowy, tworzą w roztworach wodnych strukturę podwójnej spirali, stabilizowaną poprzez wiązania wodorowe [8, 12, 13, 58-61]. Kontrolowane przez temperaturę żelowanie tych polimerów w roztworze, następuje w rezultacie agregacji obszarów podwójnej helisy (ryc. 5). Zdolność formowania żelu w zakresie temperatur 22-27°C posiadają również 1-2% roztwory innego, częściowo biodegradowalnego polisacharydu, ksyloglukanu [62, 63].

Heymanne i Sarcar opisali termowrażliwe właściwości roztworów metylocelulozy i hydroksypropylometylocelulozy, charakteryzujących się temperaturą przejścia fazowego w granicach odpowiednio 40-50°C dla metylocelulozy i w przedziale 75-90°C dla hydroksypropylometylocelulozy [61, 64]. Wzory strukturalne wybranych naturalnych termowrażliwych polimerów przedstawiono na rycinie 6. Temperatura przejścia fazowego pochodnych celulozy, może ulegać zmianie pod wpływem ich chemicznej lub fizycznej modyfikacji. Wprowadzenie chlorku sodu do roztworu metylocelulozy obniża jego temperaturę przejścia fazowego do około 32-34°C [64]. Polisacharydami tworzącymi w obecności jonów sieć w temperaturze około 30-40°C są także wodne roztwory etylocelulozy, hydroksyetylocelulozy i etylo(hydroksyetylo)celulozy (EHEC) [13].

Żelatyna jest białkiem formującym termoodwracalny żel w roztworach wodnych przy obniżaniu temperatury, na skutek przyjęcia przez makrocząsteczki kolagenu konformacji helikalnych. W trakcie powstawania struktur helikalnych z udziałem dwóch lub więcej heliks tworzone są fizyczne połączenia i sieć żelu [1]. Ze względu na fakt, iż żełe uzyskane na bazie żelatyny są mało stabilne w temperaturze fizjologicznej, w celu poprawy ich właściwości koniugowano żelatynę z chitozanem przy wykorzystaniu tyrozynazy. Uzyskane koniugaty żelatyna-chitozan w roztworze formują hydrożel w temperaturze około 50°C [13].

W określonej temperaturze może zachodzić również kompleksowanie dwóch lub więcej biopolimerów, soli lub surfactantów i prowadzić do uzyskania termowrażliwych nośników leku, posiadających przejście fazowe w roztworach wodnych [13]. Naturalny polimer chitozan w obecności soli alkoholu wielowodorotlenowego w temperaturze ciała formuje biodegradowalny, monolityczny żel. Opisana właściwość tworzenia *in situ* żelowego implantu, pozwala na wykorzystanie uzyskanego nośnika do podania w iniekcji biologicznie aktywnych substancji np. czynników wzrostu [65].

W niskiej temperaturze termoodwracalne żełe tworzą w wyniku kompleksowania łańcuchów również mieszaniny pektyny i chitozanu. Przejście fazowe żol-żel w roztworze tych biopolimerów następuje w temperaturze 30°-48°C, w zależności od stężeń użytych związków wielkocząsteczkowych [66].

Messersmith i wsp. otrzymali żele powstające *in situ* w wyniku reakcji termowrażliwych liposomów zawierających wapń z roztworem alginianów, w którym są umieszczone. Fizyczna bariera tworzona przez błonę pęcherzyka liposomu zapobiega chemicznej reakcji żelowania alginianów w obecności jonów wapnia, a destabilizacja błony lipidowej następująca w wyniku wzrostu temperatury wyzwala tę reakcję. Proces żelowania otrzymanej formulacji zachodzący w zakresie temperatury przejścia fazowego, jest efektem przenikania uwiecznionego w liposomach wapnia do roztworu alginianu (ryc. 6) [66].

## SZTUCZNE POLIPEPTYDY

Sztuczne polipeptydy są polimerami rozpuszczającymi się w wodzie poniżej temperatury przejścia fazowego, formującymi żel po jej przekroczeniu w wyniku desolwatacji i agregacji podjednostek polimeru [13].

ELP (*elastin-like polymer*) jest polipeptydem otrzymanym metodą inżynierii genetycznej, swoją budową przypominającym elastynę naturalnie występującą u ssaków. Składa się z powtarzających się jednostek pentapeptydów walina-prolina-glicyna-Xaa-glicyna, gdzie w miejsce Xaa w pozycji czwartej pentapeptydu może być wbudowany dowolny poza proliną aminokwas. Ze względu na niską, w granicy 27-28°C temperaturę przejścia fazowego ELP, prowadzi się nadal modyfikacje struktury tego polimeru. Haider i wsp. opisali nowe polimery otrzymane poprzez wstawienie w pozycji 4 jednostek pentapeptydu waliny, glicyny i alaniny we wzajemnym stosunku aminokwasów 5:3:2 i 1:7:8. Uzyskano w ten sposób polipeptydy ELP1 i ELP2 o temperaturze przejścia fazowego w zakresie odpowiednio 40-42°C dla ELP1 i 67°C dla ELP2 [2, 13, 67-71]. W przeprowadzonych badaniach udowodniono, iż zmiana zastosowanego stężenia, długości łańcucha i składu aminokwasowego polipeptydów pozwala na uzyskanie polimerów o różnej temperaturze przejścia fazowego. Meyer i wsp. otrzymali na bazie ELP1 i ELP2 termowrażliwe nośniki, które mogą gromadzić się po aplikacji w miejscu hipertermii. W swoich badaniach zastosowali oni koniugaty ELP z rodaminą, które gromadziły się w ciepłym guzie nowotworowym w stężeniu dwa razy wyższym w porównaniu do nowotworu nie wykazującego hipertermii [70,71].

Do grupy sztucznie otrzymanych polipeptów zalicza się także blokowe kopolimery SELPs (*silk-elastinlike blok copolymers*), których struktura może być opisana wzorem  $\{[S]_m[E]_n\}_o$ , gdzie S oznacza blok przypominający swoją budową jedwab (SLPs), zawierający powtarzający się fragment glicyna-alanina-glicyna-alanina-glicyna-seryna, a E jest blokiem z

powtarzającą się sekwencją walina-prolina-glicyna-walina-glicyna, charakterystyczną dla elastyny ssaków (tab. 2). Dzięki wprowadzeniu fragmentu elastynopodobnego do podstawowej struktury polimeru, wzrosła rozpuszczalność otrzymanego kopolimeru i jego zdolność żelowania. Roztwory SELPs są płynne w temperaturze pokojowej, a po wstrzyknięciu w temperaturze fizjologicznej tworzą usieciowany fizycznie, rozpuszczalny w wodzie hydrożel. Z hydrożelu otrzymanego na bazie 12% SELPs Haider i wsp. opisali uwalnianie substancji o niskiej masie cząsteczkowej: witaminy B<sub>12</sub> i teofiliny. Na dostępność *in vivo* tych leków z otrzymanego nośnika miały wpływ ich masy molekularne, rozpuszczalność, dyfuzja przez polimerową matrycę, skład SELPs formującego żel i właściwości miejsca uwalniania, tj. pH i siła jonowa [68].

Zainteresowanie zastosowaniem termowrażliwych polimerów w technologii postaci leku ciągle rośnie. W literaturze można znaleźć coraz więcej doniesień dotyczących konstruowania nośników substancji leczniczych, opracowanych z wykorzystaniem tej grupy związków wielkocząsteczkowych. W drugiej części opracowania opisano przykłady podawanych różnymi drogami postaci leku, otrzymanych na bazie polimerów termowrażliwych.

## LITERATURA

- [1] Przygocki W., Włochowicz A.: Fizyka polimerów. PWN (2001), Warszawa.
- [2] Chilkoti A., Dreher M. R., Meyer D. E., Raucher D.: Targeted drug delivery by thermally responsive polymers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 613-630.
- [3] Missirlis D., Tirelli N., Hubbell J. A.: Amphiphilic hydrogel nanoparticles. Preparation, characterization and preliminary assessment as new colloidal drug carriers. *Langmuir* (2005), 21, 2605-2613.
- [4] Peppas N. A., Merrill E. W.: Hydrogels as swollen elastic networks. *J. Appl. Sci.* (1997), 21, 1763-1770.
- [5] Caliceti P., Salmaso S., Lante A., Yoshida M., Katakai R., Martellini F., Mei L. H. I., Carenza M.: Controlled release of biomolecules from temperature-sensitive hydrogels prepared by radiation polymerization. *J. Control. Rel.* (2001), 75, 173-18.
- [6] Bromberg L. E., Ron E. S.: Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (1998), 31, 197-221.
- [7] Shah S. S., Wertheim J., Wang C. T., Pitt C. G.: Polymer-drug conjugates: manipulating drug delivery kinetics using model LCST systems. *J. Control. Rel.* (1997), 45, 95-101.
- [8] Jeong B., Kim S. W., Bae Y. H.: Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Adv. Drug Deliv.*



Rev. (2002), 54, 37-51.

- [9] Hsiue G. H., Hsu S. H., Yang Ch. Ch., Lee S. H., Yang I. K.: Preparation of controlled release ophthalmic drops, for glaucoma therapy using thermosensitive poly-N-isopropylacrylamide. *Biomaterials* (2002), 23, 457-462.
- [10] Manias E., Rackaitis M., Foley T. M. D., Efimenko K., Genzer J.: Combinatorial polymer brushes formed by temperature-responsive polymers with tunable onset of response. *Polymer Preprints* (2005), 46, 11-12.
- [11] Kavanagh C. A., Rochev Y. A., Gallagher W. M., Dawson K. A., Keenana A. K.: Local drug delivery in restenosis injury: thermoresponsive co-polymers as potential drug delivery systems. *Pharmacol. Ther.* (2004), 102, 1-15.
- [12] Ruel-Gariépy E., Leroux J. C.: In situ forming hydrogels-review of temperature-sensitive systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2004), 58, 409-426.
- [13] Gil E. S., Hudson S. M.: Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Prog. Polym. Sci.* (2004), 29, 1177-1222.
- [14] Mao H., Li Ch., Zhang Y., Furyk S., Cremer P. S., Bergbreiter D. E.: High-throughput studies of the effects of polymer structure and solution components on the phase separation of thermoresponsive polymers. *Macromolecules* (2004), 37, 1031-1036.
- [15] Eeckman F., Moës A. J., Amighi K.: Poly(*N*-isopropylacrylamide) copolymers for constant temperature controlled drug delivery. *Int. J. Pharm.* (2004), 273, 109-119.
- [16] Schmaljohann D.: Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2006), 58, 1655-1670.
- [17] Roy I., Gupta M. N.: Smart polymeric materials: emerging biochemical applications. *Chem. Biol.* (2003), 10, 1161-1171.
- [18] Coughlan D. C., Quilty F. P., Corrigan O. I.: Effect of drug physicochemical properties on swelling/deswelling kinetics and pulsatile drug release from thermoresponsive poly(*N*-isopropylacrylamide)hydrogels. *J. Control. Rel.* (2004), 98, 97-114.
- [19] Zha L., Zhang Y., Yang W., Fu S.: Monodisperse temperature-sensitive microcontainers. *Adv. Mater.* (2002), 15, 1090-1092.
- [20] Aoyagi T., Okano T.: Targeting of anticancer drug using intelligent polymers. *Nippon. Rinsho.* (1998), 3, 644-648.
- [21] Zhao Ch., Wang Q., Meng J., Liu W., Liu Z.: A new thermosensitive polymer as nonadhesive liquid embolism material. *Curr. Opin. Physics* (2005), 5, 497-500.
- [22] Jeong B., Gutowska A.: Lessons from nature: stimuli-responsive polymers and their biomedical applications. *Trends Biotechnol.* (2002), 7, 305-311.
- [23] Zhang X. Z., Zhuo R. X., Cui J. Z., Zhang J. T.: A novel thermo-responsive drug delivery system with positive controlled release. *Int. J. Pharm.* (2002), 235, 43-50.
- [24] Ruel-Gariépy E., Leroux J. C.: In situ forming hydrogels-review of temperature-sensitive

- systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2004), 58, 409-426.
- [25] Eeckman F., Moës A. J., Amighi K.: Synthesis and characterization of thermosensitive copolymers for oral controlled drug delivery. *Eur. Polym. J.* (2004), 40, 873-881.
- [26] Qiu Y., Park K.: Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2001), 53, 321-339.
- [27] Kost J., Langer R.: Responsive polymeric delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2001), 46, 125-148.
- [28] Peppas N., Leobandung W.: Stimuli-sensitive hydrogels: ideal carriers for chronobiology and chronotherapy. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* (2004), 2, 125-144.
- [29] Tiera M. J., Santos G. R., Tiera V. A. O., Vieira N. A. B., Frolini E., Silva R. C., Loh W.: Aqueous solution behavior of thermosensitive (N-isopropylacrylamide-acrylic acid-ethyl methacrylate) terpolymers. *Colloid Polym. Sci.* (2005), 283, 662-670.
- [30] Liu S. Q., Tong Y. W., Yang Y. Y.: Incorporation and on vitro release of doxorubicin in thermally sensitive micelles made from poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide)-b-poly(D,L-lactide-co-glycolide) with varying compositions. *Biomaterials* (2005), 26, 5064-5074.
- [31] Koňák C., Reschel T., Oupický D., Ulbrich K.: Thermally controlled association in aqueous solutions of poly(L-lysine) grafted with poly(N-isopropylacrylamide). *Langmuir* (2002), 21, 8217-8222.
- [32] Uğuzdoğan E., Camli T., Kabasakal O. S., Patir S., Öztürk E., Denkbaz E. B., Tuncel A.: A new temperature-sensitive polymer: Poly(ethoxypropylacrylamide). *Eur. Polym. J.* (2005), 41, 2142-2149.
- [33] Gargallo L., Dadić D., Martinez-Piña F.: Phase separation behaviour of polymers in water. Temperature and surfactant effect. *Eur. J. Pharm.* (1997), 33, 1767-1769.
- [34] Suwa K., Yamamoto K., Akashi M., Takano K., Tanaka N., Kunugi S.: Effects of salt on the temperature and pressure responsive properties of poly(N-vinylisobutyramide) aqueous solutions. *Colloid. Polym. Sci.* (1998), 276, 529-533.
- [35] Maeda Y.: IR spectroscopic study on the hydration and the phase transition of poly(vinyl methyl ether) in water. *Langmuir* (2001), 17, 1737-1742.
- [36] Inoue T., Chen G., Nakamae K., Hoffman A. S.: Temperature sensitivity of a hydrogel network containing different LCST oligomers grafted to the hydrogel backbone. *Polym. Gels Netw.* (1997), 5, 561-575.
- [37] Okubo M., Ahmad H., Suzuki T.: Synthesis of temperaturesensitive micron-sized monodispersed composite polymer particles and its application as a carrier for biomolecules. *Colloid. Polym. Sci.* (1998), 276, 470-475.
- [38] Vihola H., Laukkanen A., Hirvonen J., Tenhu H.: Binding and release of drugs into and from thermosensitive poly(N-vinylcaprolactam) nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2002), 16, 69-74.

- [39] Vihola H., Laukkanen A., Valtola L., Tenhu H., Hirvonen J.: Cytotoxicity of thermosensitive polymers poly(N-isopropylacrylamide), poly(N-vinylcaprolactam) and amphiphilically modified poly(N-vinylcaprolactam). *Biomaterials* (2005), 26, 3055-3064.
- [40] Galaev I. Y., Mattiasson B.: Smart polymers and what they could do in biotechnology and medicine. *Trends Biotechnol.* (1999), 8, 335-340.
- [41] Jeong B., Choi Y. K., Bae Y. H., Zentner G.: New biodegradable polymers for injectable drug delivery systems. *J. Control. Rel.* (1999), 62, 109-114.
- [42] Jeong B., Bae Y. H., Lee D. S., Kim S. W.: Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. *Nature* (1997), 388, 860-862.
- [43] Malafaya P. B., Silva G. A., Baran E. T., Reis R. L.: Drug delivery therapies II. Strategies for delivering bone regenerating factors. *Curr. Opin. Solid State Mat. Sci.* (2002), 6, 297-312.
- [44] Jeong B., Bae Y. H., Kim S. W.: Thermoreversible gelation of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers aqueous solutions. *Macromolecules* (1999), 32, 7064-7069.
- [45] Chen S., Singh J.: Controlled delivery of testosterone from smart polymer solution based systems: In vitro evaluation. *Int. J. Pharm.* (2005), 295, 183-190.
- [46] Lee S. B., Song S., Jin J., Sohn Y. S.: Structural and thermosensitive properties of cyclotriphosphazenes with poly(ethylene glycol) and amino acid esters as side groups. *Macromolecules* (2001), 34, 7565-7569.
- [47] Song S. Ch., Lee S. B., Jin J. I., Sohn Y. S.: A new class of biodegradable thermosensitive polymers. I. Synthesis and characterisation of poly(organophosphazenes) with methoxy-poly(ethylene glycol) and amino acid esters as side groups. *Macromolecules* (1999), 7, 2188-2193.
- [48] Scherlund M.: In Situ Gelling Drug Delivery Systems for Periodontal Anaesthesia. *Acta Universitatis Upsaliensis* (2000), Uppsala.
- [49] Scherlund M., Welin-Berger K., Brodin A., Malmsten M.: Local anesthetic block copolymer system undergoing phase transition on dilution with water. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2001), 14, 53-61.
- [50] Stratton L. P., Dong A., Manning M. C., Carpenter J. F.: Drug Delivery Matrix Containing Native Protein Precipitates Suspended in a Poloxamer Gel. *J. Pharm. Sci.* (1997), 9, 1006-1010.
- [51] Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press & American Pharmaceutical Association (2003), Washington & London.
- [52] BASF Wyandotte - Pluronic Surfactants. Product Brochure - BASF Corporation (1997), New Jersey.
- [53] Kabanov A. V., Batrakova E. V., Alakhov V. Y.: Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J. Control. Rel.* (2002), 82, 189-212.
- [54] Hatefi A., Amsden B.: Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems. *J. Control. Rel.* (2002), 80, 9-28.
- [55] Ricci E. J., Lunardi L. O., Nancarrow D. M. A., Marchetti J. M.: Sustained release of lidocaine

- from Poloxamer 407 gels. *Int. J. Pharm.* (2005), 288, 235-244.
- [56] Katakam M., Ravis W. R., Banga A. K.: Controlled release of human growth hormone in rats following parenteral administration of poloxamer gels. *J. Control. Rel.* (1997), 49, 21-26.
- [57] Kajiwarra K., Osada Y.: *Gels Handbook Part 1. Definition and classification of gels.* Elsevier (2000), New York.
- [58] Miyazaki S., Aoyama H., Kawasaki N., Kubo W., Attwood D.: In situ-gelling gellan formulations as vehicles for oral drug delivery. *J. Control. Rel.* (1999), 60, 287-295.
- [59] Hägerström H.: Polymer gels as pharmaceutical dosage form. *Acta Universitatis Upsaliensis* (2003), Upsala.
- [60] Bhattarai N., Ramay H. R., Gunn J., Matsen F. A., Zhang M.: PEG-grafted chitosan as an injectable thermosensitive hydrogel for sustained protein release. *J. Control. Rel.* (2005), 103, 609-624.
- [61] Park Y. J., Yong Ch. S., Kim H. M., Rhee J. D., Oh Y. K., Kim Ch. K., Choi H. G. Effect of sodium chloride on the release, absorption and safety of diclofenac sodium delivered by poloxamer gel. *Int. J. Pharm.* (2003), 263, 105–111.
- [62] Hirasa O., Morishita Y., Onomura R., Ichija H., Yamauchi A.: Preparation and mechanical properties of thermo-responsive fibrous hydrogels made from poly(vinyl methyl ethers) – Koubunshi Ronbunshu (1989), 46, 661-66.
- [63] Takahashi A., Suzuki S., Kawasaki N., Kubo W., Miyazaki S., Loebenberg R., Bachynsky J., Attwood D.: Percutaneous absorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from in situ gelling xyloglucan formulations in rats. *Int. J. Pharm.* (2002), 246, 179-186.
- [64] Desbrières J., Hirrien M., Ross-Murphy S. B.: Thermogelation of methylcellulose: rheological considerations. *Polymer* (2000), 41, 2451-2461.
- [65] Chenite A., Chaput C., Wang D., Combes C., Buschman M. D., Hoemann C. D., Leroux J. C., Atkinson B. L., Binette F., Selmani A.: Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gel in situ. *Biomaterials* (2000), 21, 2155-2161.
- [66] Nordby M. H., Kjoniksen A. L., Nyström B., Roots J.: Thermoreversible Gelation of Aqueous Mixtures of Pectin and Chitosan. *Rheology. Biomacromolecules* (2003), 4, 337-343.
- [67] Dreher M. R., Raucher D., Balu N., Colvin O. M., Ludeman S. M., Chilkoti A.: Evaluation of an elastin-like polypeptide-doxorubicin conjugate for cancer therapy. *J. Control. Rel.* (2003), 91, 31-43.
- [68] Haider M., Megeed Z., Ghadehari H.: Genetically engineered polymers: status and prospects for controlled release. *J. Control. Rel.* (2004), 95, 1-26.
- [69] Rodriguez-Cabello J. C., Reguera J., Girotti A., Alonso M., Testera A. M.: Developing functionality in elastin-like polymers by increasing their molecular complexity: the power of the genetic engineering approach. *Prog. Polym. Sci.* (2005), 30, 1119-1145.

- [70] Weidner J.: Drug delivery and drug targeting: Drug targeting using thermally responsive polymers and local hyperthermia. DDT (2001), 23, 1239-1241.
- [71] Megeed Z., Cappello J., Ghandehari H.: Genetically engineered silk-elastinlike protein polymers for controlled drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. (2002), 54, 1075-1091.

Adres autorów

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku,  
Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich  
ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław  
tel. 071 784 0324  
e-mail: bozkar@wp.pl

Tabela 1. LCST wybranych wodnych roztworów polimerów

Table 1. Polymers showing a LCST (low critical solution temperature) in water [8]

<i>Polimer / Polymer</i>	LCST (°C)
Poly( <i>N</i> -isopropylacrylamide), PNIPAM	~ 32
Poly(vinyl methyl ether), PVME	~ 40
Poly(ethylene glycol), PEG	~ 120
Poly(propylene glycol), PPG	~ 50
Poly(methacrylic acid), PMAA	~ 75
Poly(vinyl alcohol), PVA	~ 125
Poly(vinyl methyl oxazolidone), PVMO	~ 65
Poly(vinyl pyrrolidone), PVP	~ 160
Poly(silamine)	~ 37
Methylcellulose, MC	~ 80
Hydroxypropylcellulose, HPC	~ 55
Polyphosphazene derivatives	33-100
Poly( <i>N</i> -vinylcaprolactam)	~ 30
Poly(siloxyethylene glycol)	10-60

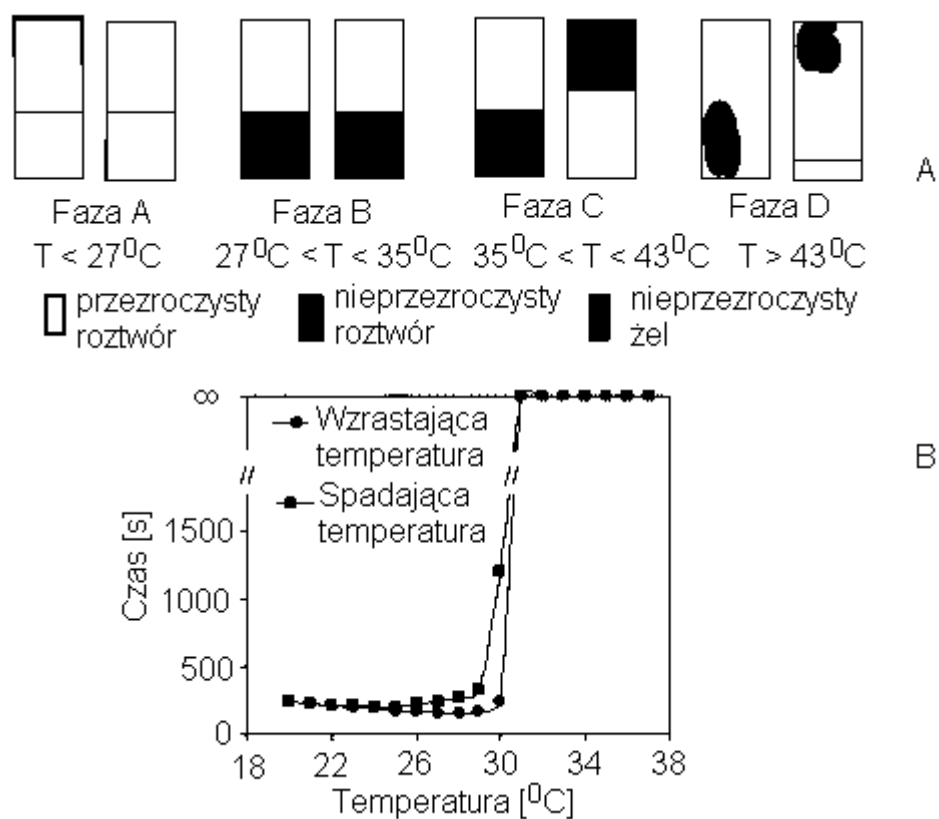
Tabela 2. Sekwencja i masa molekularna różnych blokowych kopolimerów SELPs

Table 2. Block sequence and molecular weight of various silk-elastinlike polymers (SELPs) [71]

Polimer / Polymer	M <sub>w</sub> (Da)	Sekwencja bloku polimeru Block sequence polymer
SELP0 (Polymer 28)	80 502	[(E) <sub>8</sub> (S) <sub>2</sub> ] <sub>18</sub>
SELP1 (Polymer 94)	89 000	[(E) <sub>4</sub> (S) <sub>9</sub> ] <sub>13</sub>
SELP3 (Polymer 88)	84 267	[(E) <sub>8</sub> (S) <sub>8</sub> ] <sub>11</sub>
SELP4 (Polymer 812)	79 547	[(E) <sub>12</sub> (S) <sub>8</sub> ] <sub>8</sub>
SELP5 (Polymer 816)	84 557	[(E) <sub>16</sub> (S) <sub>8</sub> ] <sub>7</sub>
SELP7 (Polymer 68)	80 338	[(E) <sub>8</sub> (S) <sub>6</sub> ] <sub>12</sub>
SELP8 (Polymer 48)	69 934	[(E) <sub>8</sub> (S) <sub>4</sub> ] <sub>12</sub>

E - elastin-like block (Gly–Val–Gly–Val–Pro);

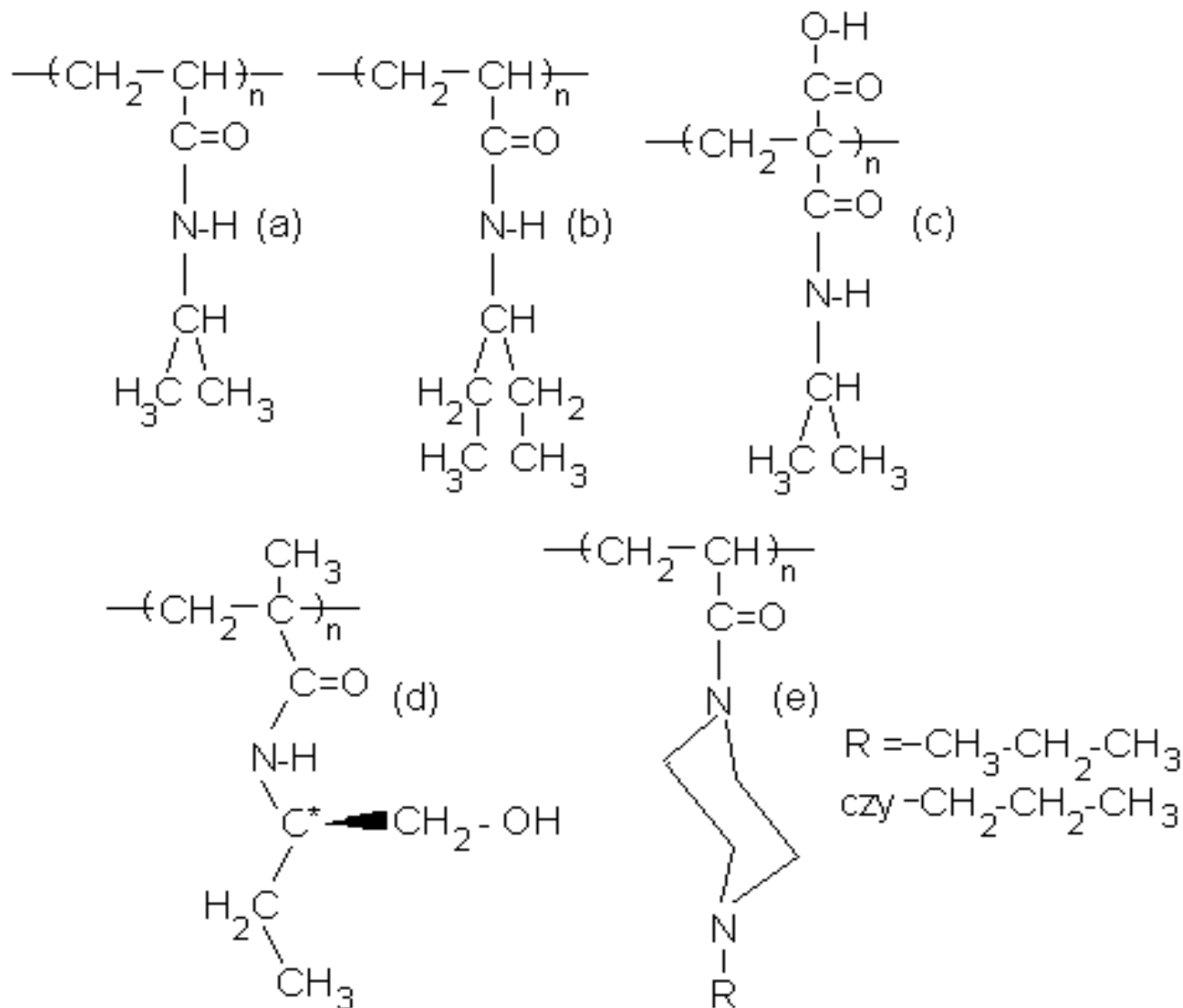
S - silk-like block (Gly–Ala–Gly–Ala–Gly–Ser).



Ryc. 1. Przejście fazowe (A) i zmiany lepkości wodnych roztworów P(NIPAM- *co*-AA) (B) rejestrowane w funkcji temperatury, w czasie ich przepływu przez wiskozymeter Cannon-Fenske

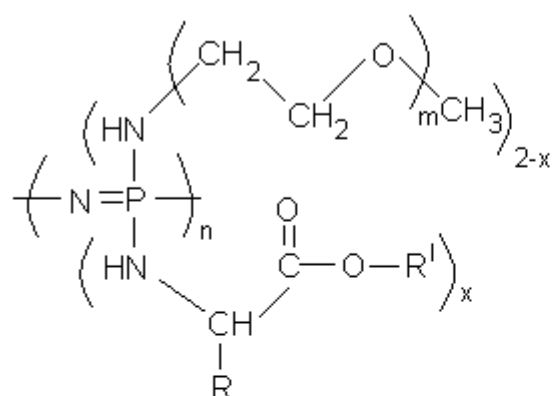
Fig. 1. Phase transitions (A) and viscosity (flow time through a Cannon–Fenske viscometer) of an aqueous solution of P(NIPAM-co-AA) as a function of temperature [12]





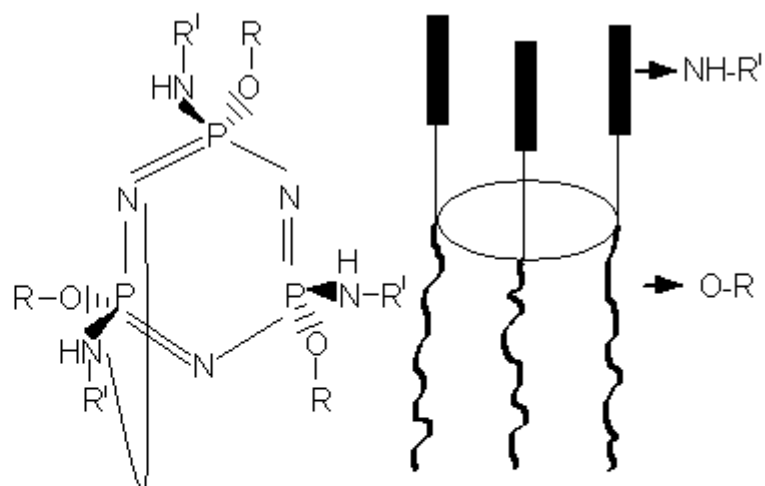
Ryc. 2. Wzory strukturalne polimerów termowrażliwych zaliczanych do pochodnych poli(N-podstawionych akrylamidów): (a) poli(N-izopropylakrylamid) (PNIPAAm), (b) poli(N,N'-dietyloakrylamid) (PDEAAm), (c) poli(2-karboksyizopropylakrylamid) (PCIPAAm), (d) poli(N-(L)-(1-hydroksymetylo)propylometakrylamid (P(L-HMPMAAm)), (e) poli(N-akryloyl-N'-alkilopiperazyna)

Fig. 2. Poly(N-substituted acrylamide) showing a LCST. (a) Poly(Nisopropylacrylamide) (PNIPAAm), (b) poly(N,N0-diethylacrylamide) (PDEAAm), (c) poly(2-carboxyisopropylacrylamide) (PCIPAAm), (d) poly(N-(L)-(1-hydroxymethyl) propylmethacrylamide(P(L-HMPMAAm)), (e) poly(N-acryloyl-N0-alkylpiperazine) [13,26]



$R = H, CH_3, COOR', CH_2COOR', CH_2CH_2COOR'$   
 czy  $(-CH(CH_3)CH_2CH_3)$   
 $R' = CH_3, C_2H_5$  czy  $CH_2C_6H_5$

(a)



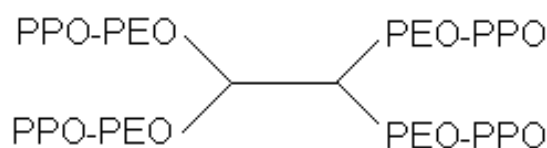
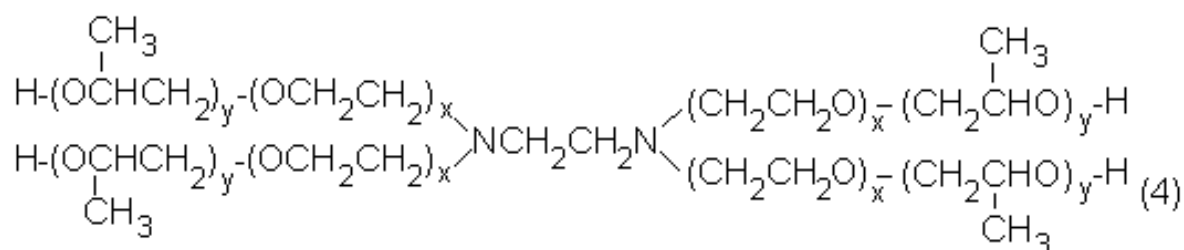
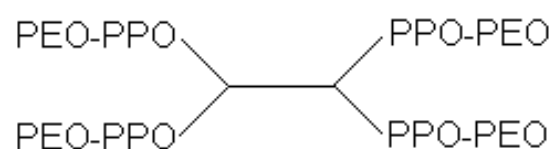
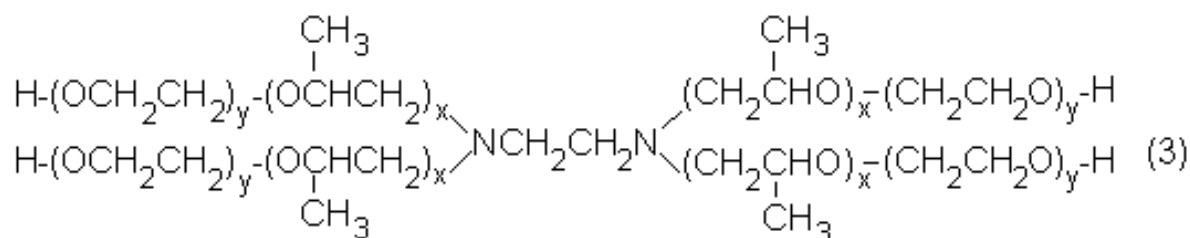
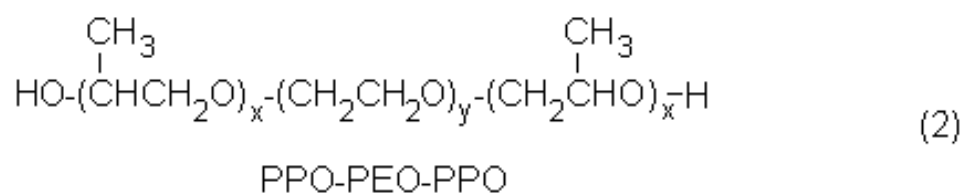
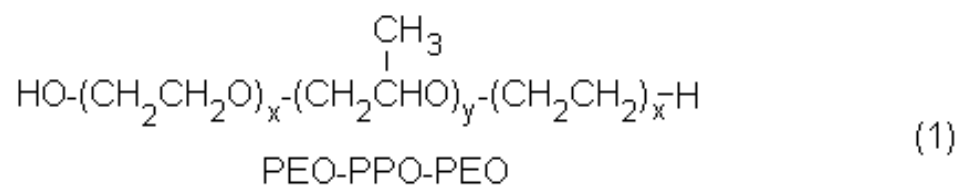
O-R = grupa polietylenoglikolowa

NHR' = ester kwasu aminokarboksylowego

(b)

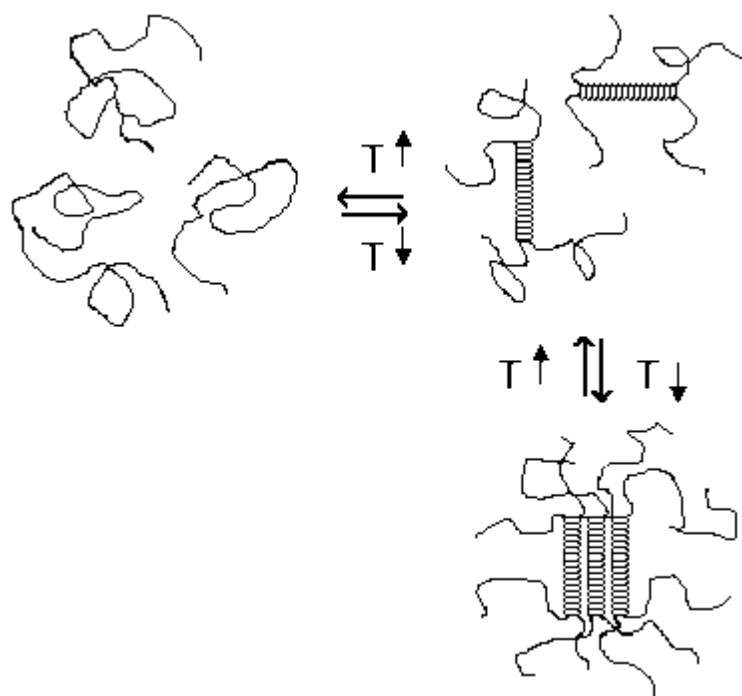
Ryc. 3. (a) poly(organofosfazen), (b) cyklotryfosfazen z grupami polietylenoglikolową i estrową kwasu aminokarboksylowego

Fig. 3. (a) Poly(organophosphazene), (b) cyclotriphosphazenes with poly(ethyleneglycol) and amino acid esters [13]



Ryc. 4. Struktura blokowych kopolimerów PEO-PPO stosowanych w technologii postaci leku  
(1) Pluronic®, (2) Pluronic® R, (3) Tetronic®, (4) Tetronic® R

Fig. 4. Structure of PPO-PEO block-copolymers used in drug systems (1) Pluronic®, (2) Pluronic® R, (3) Tetronic®, (4) Tetronic® R [6]



Ryc. 5. Mechanizm żelowania polisacharydów w wodzie

Fig. 5. Gelation mechanism of polysaccharides in water [8]



