

ALICJA UTRATA-WESOŁEK<sup>1)</sup>, BARBARA TRZEBICKA<sup>1)</sup>, ANDRZEJ DWORAK<sup>1,2\*)</sup>

## Polimery wrażliwe na bodźce

### CZ. II. ZASTOSOWANIE

*Autorzy dedykują publikację Pani Profesor Marii Nowakowskiej (Uniwersytet Opolski) z okazji Jubileuszu 80-lecia Urodzin.*

**Streszczenie** — W publikacji (stanowiącej II cz. pracy przeglądowej dotyczącej polimerów wrażliwych na bodźce) przedstawiono możliwości zastosowania układów polimerowych reagujących na zmiany temperatury i pH. Szczegółowo omówiono następujące kierunki wykorzystania tego rodzaju materiałów: systemy kontrolowanego uwalniania substancji biologicznie aktywnych, hodowla i uwalnianie komórek, bioreaktory oraz budowa zaworów i czujników.

**Słowa kluczowe:** polimery wrażliwe na bodźce, zmiany temperatury i pH, regulowane uwalnianie leków, hodowla i uwalnianie komórek, bioreaktory, zawory i czujniki.

#### STIMULI-SENSITIVE POLYMERS. PART II. APPLICATION

**Summary** — The paper is the second part of a review concerning stimuli-sensitive polymers. In this part the possible applications of polymers sensitive to temperature or pH are presented. The following application directions of such materials are discussed in detail: systems of controlled release of biologically active substances, cell culture and release, bioreactors, constructions of valves and sensors.

**Key words:** stimuli-sensitive polymers, temperature and pH changes, drug release, cell culture and release, bioreactors, valves and sensors.

Synteza i określanie właściwości polimerów wykazujących wrażliwość na bodźce środowiska są obecnie przedmiotem intensywnych badań. W pierwszej części niniejszego opracowania przeglądowego [1] omówiono podstawowe zagadnienia związane z zachowaniem się polimerów pod wpływem działania bodźca, głównie temperatury i pH. Jak już wspomniano w [1], polimery takie mogą znaleźć zastosowanie przede wszystkim w medycynie, farmacji i biotechnologii. Liczba prac dotyczących potencjalnych, a często już zrealizowanych zastosowań polimerów wrażliwych na bodźce w systemach kontrolowanego uwalniania leków, wektorów w terapiach genowych, w bioseparacji, do otrzymywania selektywnie przepuszczalnych membran i mikrokapsułów, wypełnień kolumn chromatograficznych, nowych rodzajów biokatalizatorów oraz jako sensorów wciąż szybko rośnie. Czynnikiem stymulującym ten gwałtowny wzrost jest także potrzeba konstruowania „nanomaszyn”, „nanoreaktorów” i „nanourządzeń”.

#### KONTROLOWANE UWALNIANIE SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE AKTYWNYCH

Badania poświęcone systemom kontrolowanego uwalniania substancji biologicznie aktywnych stały się ostatnio jednym z ważniejszych kierunków prac w dzie-

dzinie medycyny i farmacji. W zależności od potrzeb terapii, opracowano wiele systemów polimerowych różniących się mechanizmem i czasem uwalniania takich substancji oraz sposobem ich podawania. W większości wypadków uwalnianie substancji biologicznie aktywnych jest uwarunkowane chwilową potrzebą organizmu. Wrażliwość na bodźce materiałów polimerowych stworzyła nowe możliwości kontrolowanego uwalniania, które można stymulować zmianą warunków otoczenia, takich jak temperatura, pH, obecność związków biochemicznych.

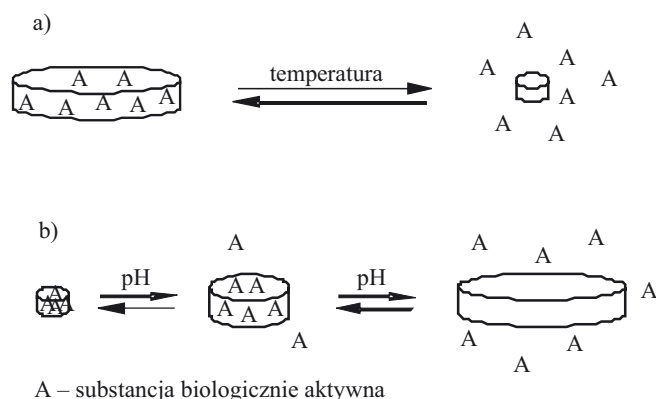
Do kontrolowanego uwalniania substancji wykorzystuje się głównie polimery usieciowane w postaci hydrożeli. W praktyce najczęściej stosuje się systemy wrażliwe na zmiany temperatury, pH oraz zmiany stężenia glukozy [2–7]. Kurczenie się lub pęcznienie żelu w odpowiedzi na zmiany bodźców powoduje dyfuzję związków znajdujących się we wnętrzu żelu do otoczenia (rys. 1).

Substancje uwalniane są z hydrożeli wrażliwych na temperaturę, gdy hydrożel kurczy się (rys. 1a). Kiedy temperatura otoczenia jest niższa niż temperatura przejś-

<sup>1)</sup> Polska Akademia Nauk, Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych, 41-819 Zabrze, ul. M. Curie-Skłodowskiej 34

<sup>2)</sup> Uniwersytet Opolski, 45-052 Opole, ul. Oleska 48

\* e-mail: andrzej.dworak@cmpw-pan.edu.pl



Rys. 1. Mechanizm uwalniania substancji biologicznie aktywnej z wnętrza żelu czulego na temperaturę (a) bądź na pH (b)  
Fig. 1. Mechanism of controlled release of biologically active substances from the gels sensitive to temperature (a) or pH (b)

cia fazowego hydrożelu, substancja biologicznie aktywna wnika do jego wnętrza. Wzrost temperatury powoduje kurczenie się żelu i gwałtowne uwolnienie związku.

Do otrzymywania wrażliwych na temperaturę hydrożeli wykorzystuje się przede wszystkim poli(*N*-izopropioloakrylamid) (PNIPAM) [8–10] i jego kopolimery z kaprolaktonem, metakrylanem 2-hydroksyetylu, metakrylanem butylu, akryloamidem lub glikolem etylenowym. Z takich hydrożeli uwalniano następujące leki: fluorouracyl [11], diltiazem [12, 13], klonazepam [14], indometacynę [15], chlorambucyl [16], błękit metylenowy [17, 18], teofilinę i inulinę [19], sterydy [20]. Uwalniano również sondy fluorescencyjne [21], witaminy [12, 13] oraz proteiny [17, 22–25].

Do uwalniania substancji biologicznie aktywnych wykorzystano także zjawisko indukowanego zmianami temperatury żelowania kopolimerów blokowych tlenek etylenu/tlenek propylenu oraz tlenek etylenu/laktyd [8, 26, 27]. Badano uwalnianie z takich żeli enzymów [28], leków [29] oraz insuliny [30].

Substancje biologicznie aktywne zawarte w hydrożelach wrażliwych na zmiany pH środowiska są uwalniane na ogół wówczas, gdy hydrożel pęcznieje (rys. 1b) [31]. W warunkach niskiego pH hydrożele otrzymane z polikwasów znajdują się w stanie skurczonym. Wzrost pH środowiska powoduje pęcznienie takiego hydrożelu i uwolnienie związków biologicznie aktywnych. W wypadku hydrożeli uzyskiwanych z polizasad mechanizm przejścia jest podobny, ale kierunek zmian odwrotny, tzn. uwalnianie substancji następuje w środowisku kwaśnym.

Hydrożel poli(kwasu akrylowego) z zaszczepionymi oligomerami metakrylanu metylu wykorzystano do uwalniania kofeiny, hormonu estradiolu i leków przeciwzapalnych [32]. Badano również uwalnianie hormonu kalcytoniny z hydrożelu otrzymanego w wyniku sieciowania kwasu metakrylowego dimetakrylanem glikolu etylenowego [33]. Hydrożel z poli(kwasu metakrylo-

wego-*co*-akrylanu etylu) zastosowano do uwalniania leków — prokainy i imipraminy [34]. Przenikające sieci poli(kwasu akrylowego) i poli(tlenku etylenu) zostały użyte do uwalniania hormonów oraz leków [35], a interpolimerowe sieci poli(kwasu akrylowego) i poli(akrylanu butylu) do uwalniania melatoniny [36]. Wrażliwe na pH hydrożele otrzymane z *N*-winylopirolidonu i chitozanu wykorzystano do uwalniania leków (teofiliny i fluorouracylu) [37], antybiotyków [38] i witaminy B<sub>2</sub> [39]. Hydrożele wytworzone na drodze sieciowania pochodnej poliakryloamidu zastosowano do uwalniania leków na nadciśnienie [40], a żele uzyskane z poli(akryloamidu-*co*-kwasu maleinowego) — do uwalniania leku przeciwgrzybiczego [41].

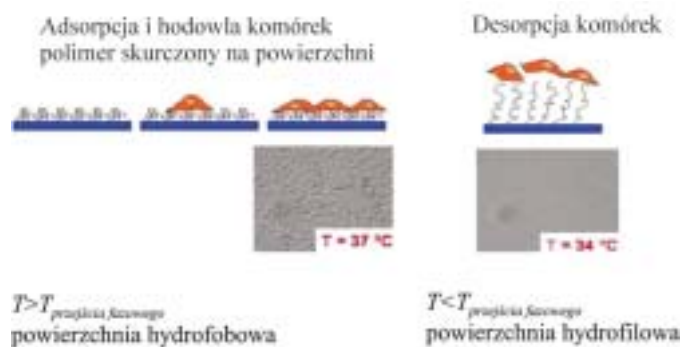
Jest też możliwe otrzymywanie hydrożeli wykazujących wrażliwość zarówno na temperaturę, jak i pH. Większość hydrożeli wrażliwych na te obydwa bodźce zawiera PNIPAM i poli(kwas akrylowy) lub poli(kwas metakrylowy). Z żeli takich uwalniano leki (indometacynę, deksametazon, izoniazyd, leki przeciwzkrzepowe) [42–46], fitoestrogeny [47], kofeinę [48], enzymy [49], witaminy [44] a także plazmidy DNA [50].

Ze względu na potencjalne zastosowanie w leczeniu cukrzycy, w ostatnich latach szczególnie intensywnie bada się polimery wrażliwe na obecność glukozy w środowisku. Polimery takie „wykorzystują” związki chemiczne, które reagują z glukozą, mogą więc zostać użyte w urządzeniach do kontrolowanego dozowania insuliny. Reakcja z glukozą powoduje zmianę właściwości polimerów i w konsekwencji wzrost lub spadek permeacji insuliny. Systemy „samoregulujące” stężenie insuliny działają w obecności enzymu (oksydazy glukozy) katalizującego konwersję glukozy do kwasu glukonowego, a także w obecności lektyny (konkwaliny A) lub pochodnych kwasu fenyloborowego, zdolnych do wiązania polioli [3, 6, 51]. Omawiane systemy polimerowe wrażliwe na obecność glukozy w środowisku otrzymano z poliakrylanów [52–54], polimetakrylanów [55], pochodnych polisulfonamidów [56], poli(metakrylanu *N,N'*-dietyloaminoetylu) [57] i poli(metakrylanu *N,N'*-dimetyloaminoetylu) [58], kopolimeru *N*-winylopirolidonu lub akryloamidu z alliloglukozą [59], bądź też z polimerów zawierających pochodne kwasu fenyloborowego jako grupy boczne łańcucha [60–62].

#### HODOWLA I UWALNIANIE KOMÓREK Z WRAŻLIWYCH NA TEMPERATURĘ PODŁOŻY POLIMEROWYCH

Wrażliwość polimerów na bodźce wykorzystano w hodowli i uwalnianiu komórek z powierzchni pokrytych takimi materiałami.

Komórki łatwo przyczepiają się i namnażają tylko na powierzchni hydrofobowej, np. polistyrenowej. Aby usunąć z podłoża namnożone komórki stosuje się metody enzymatyczne lub mechaniczne prowadzące do zniszczenia dużej ich liczby. Naniesiona na powierzchnię powłoka z termowrażliwych polimerów umożliwia



Rys. 2. Schematyczna ilustracja hodowli i uwalniania komórek z powierzchni wrażliwej na temperaturę. Przedruk z pracy Voit B. [63] za zgodą e-Polymers Foundation  
Fig. 2. Schematic illustration of cell culture and release from the surface sensitive to temperature. Reproduced from Voit B. [63] by permission of e-Polymers Foundation

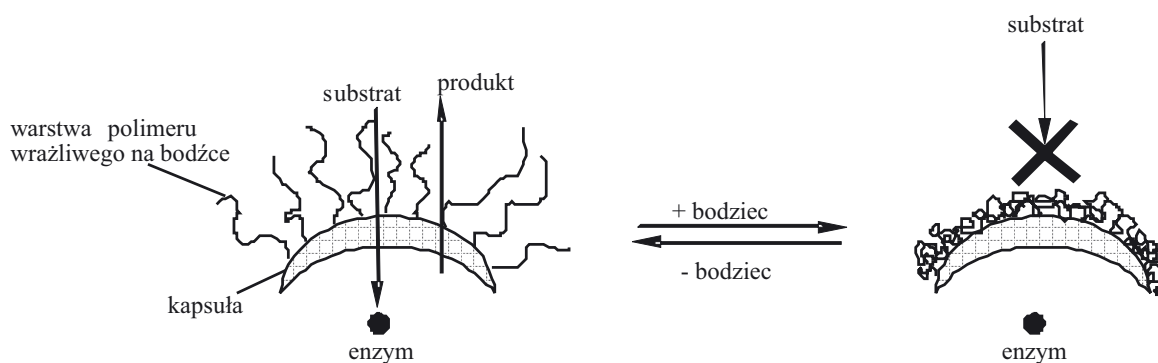
usunięcie komórek wyłącznie w wyniku spadku temperatury. Już niewielkie zmniejszenie jej wartości zmienia charakter powierzchni z hydrofobowego na hydrofilowy, co powoduje odczepienie się komórek (rys. 2).

Podłoże do hodowli komórek (komórki wątrobowe, nerkowe, endotelialne) wytwarza się przede wszystkim z PNIPAM [64–68] i kopolimerów *N*-izopropylakrylamidu z, np. 2-karboksyizopropylakryloamidem [69, 70], *N*-tertbutyloakryloamidem [71], tlenkiem etylenu [63, 72, 73] lub metakrylanem *n*-butylu [74].

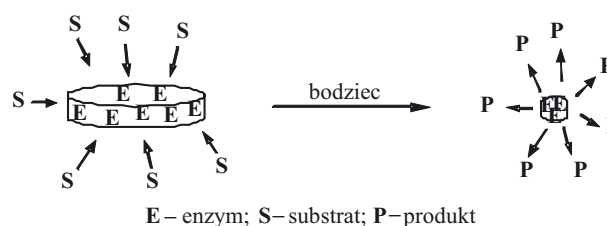
Aby przyspieszyć adsorbację komórek, ich namnażanie oraz desorpcję z powierzchni, do termowrażliwych kopolimerów przyłączano peptyd (RGDS) ułatwiający adhezję komórek [70], czynnik wzrostu (insulinę) [69] lub łańcuchy poli(tlenku etylenu) [72]. Zastosowanie porowatej hydrofobowej membrany [np. z poli(tereftalanu etylenu)] pomiędzy polistyrenowym podłożem a warstwą termowrażliwego polimeru zdecydowanie przyspiesza desorpcję komórek [72].

## BIOREAKTORY

Inteligentne materiały polimerowe w postaci hydrożeli lub warstw naszczepionych na powierzchnię mogą



Rys. 4. Schemat działania kapsuły z wrażliwą na bodźce powłoką polimerową jako bioreaktora  
Fig. 4. Scheme of the action of a capsule with stimuli-sensitive polymeric surface as a bioreactor



Rys. 3. Schematyczne przedstawienie wykorzystania hydrożeli wrażliwych na bodźce jako bioreaktorów  
Fig. 3. Schematic illustration of the use of stimuli-sensitive hydrogels as bioreactors

znaleźć zastosowanie w biotechnologii do „budowy” bioreaktorów [75]. Jeśli z wrażliwym na bodźce polimerem jest związany enzym, to zmiana właściwości polimeru wpływa na aktywność tego enzymu i jego dostępność dla cząsteczek substratu.

W wypadku polimerów usieciowanych reakcja enzymatyczna przebiega wówczas, gdy hydrożel znajduje się w stanie spęcznionym. Możliwa jest wtedy dyfuzja substratu ze środowiska do wnętrza żelu. Pod wpływem bodźca żel kurczy się, a powstały produkt zostaje wypchnięty z jego wnętrza. Także dyfuzja substratu do wnętrza żelu staje się niemożliwa, co hamuje reakcję enzymatyczną (rys. 3).

Do prowadzenia bioreakcji i kontrolowanego uwalniania produktów wykorzystuje się również kapsuły z polimerami wrażliwymi na bodźce naszczepionymi na powierzchni lub naniesionymi w postaci hydrożeli [75]. Jeśli polimer na powierzchni jest „rozluźniony”, to substrat przenika do wnętrza kapsuły, następuje zainicjowanie procesu katalitycznego przez znajdujący się w jej wnętrzu enzym, po czym powstały produkt dyfunduje na zewnątrz. Zmiana warunków panujących w środowisku powoduje kurczenie się polimerowej powłoki, „zamknięcie” porów kapsuły i zahamowanie reakcji katalitycznej (rys. 4).

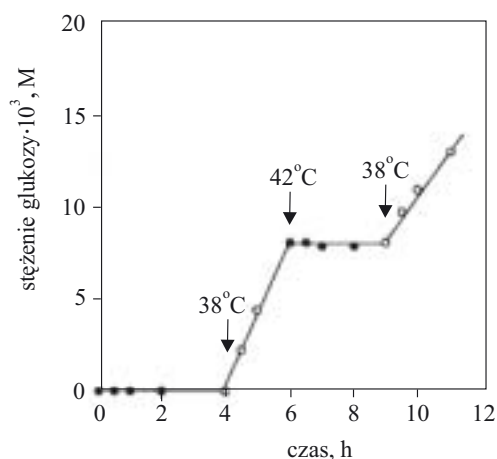
W tabeli 1 zestawiono opisane w literaturze układy polimerowe wykorzystywane w charakterze bioreaktorów.

Działanie bioreaktora można przedstawić na przykładzie sieciowanego radiacyjnie poli(eteru metylowo-winyloвого) [85]. We wnętrzu hydrożelu umieszczono

**T a b e l a 1.** Przykłady wrażliwych na bodźce materiałów polimerowych wykorzystywanych jako bioreaktory\*)  
**T a b l e 1.** Examples of stimuli-sensitive polymer materials used as bioreactors

Układ polimerowy	Postać polimeru	Bodziec	Enzym	Literatura
P(NIPAM-NAS-HEMA)	hydrożel	temperatura	ureaza	[76]
P(NIPAM-AM)	hydrożel	temperatura	trypsyna	[77]
P(DMAEM-EGDM)	hydrożel na kapsułach PS			[78]
PNIPAM	łańcuch			[79]
	łańcuch na powierzchni			[80]
P(DMAEM-NIPAM-EGDM)	hydrożel na kapsułach PS			[81]
P(NIPAM-AM)	hydrożel	temperatura i pH	[82]	
P(NIPAM-GMA), P(NIPAM-HEMA)	hydrożel	temperatura	glukoamylaza	[83]
PEI	łańcuch na kapsułach PS	pH		[84]
PVME	hydrożel	temperatura	glukozydaza	[85]
P(NIPAM-AA)	łańcuch na kapsułach szklanych	temperatura i pH		[86]
P(NIPAM-GMA), P(NIPAM-HEMA)	hydrożel	temperatura	inwertaza	[87]
P(S-MA)	łańcuch na kapsułach PS	pH		[88]
PNIPAM	hydrożel	temperatura	chymotrypsyna	[89]
PNIPAM	hydrożel	temperatura	arhthobacter simplex	[90]

\*) P(NIPAM-NAS-HEMA) — poli(*N*-izopropylakryloamid-*co*-*N*-acryloksysukcynoimid-*co*-metakrylan 2-hydroksyetylu); P(NIPAM-AM) — poli(*N*-izopropylakryloamid-*co*-akryloamid); P(DMAEM-EGDM) — poli(metakrylan *N,N'*-dimetyloaminoetylu-*co*-dimetakrylan glikolu etylenowego); P(DMAEM-NIPAM-EGDM) — poli(metakrylan *N,N'*-dimetyloaminoetylu-*co*-*N*-izopropylakryloamid-*co*-dimetakrylan glikolu etylenowego); P(NIPAM-GMA) — poli(*N*-izopropylakryloamid-*co*-metakrylan glicydydu); P(NIPAM-HEMA) — poli(*N*-izopropylakryloamid-*co*-metakrylan 2-hydroksyetylu); PEI — polietylenoamina; PVME — poli(eter metylowo-winylowy); P(NIPAM-AA) — poli(*N*-izopropylakryloamid-*co*-kwas akrylowy); P(S-MA) — poli(styren-alt-kwas maleinowy).



Rys. 5. Temperaturowa kontrola enzymatycznej hydrolizy maltozy do glukozy. Przedruk z pracy Kokofuta E. [85] za zgodą The Royal Society of Chemistry

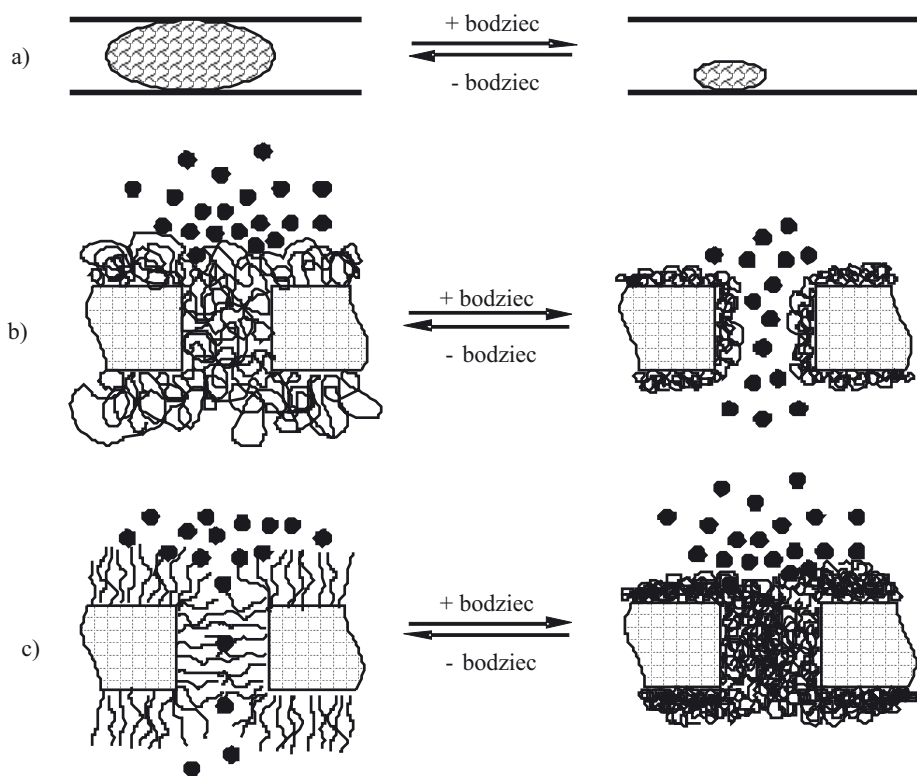
Fig. 5. Temperature controlled enzymatic hydrolysis of maltose to glucose. Reproduced from Kokofuta E. [85] by permission of The Royal Society of Chemistry

enzym — 1,4-*a*-D-glukozydazę katalizującą przemianę maltozy do glukozy. Żel kurczy się w temp. > 42 °C, a pęcznieje poniżej tej temperatury. Aktywność tak immobilizowanego enzymu może być cyklicznie „włączana” i „wyłączana” w wyniku zmiany temperatury (rys.

5). Spęcznienie żelu umożliwia kontakt enzymu z maltozą i powstawanie glukozy. Po przekroczeniu wspomnianej temp. 42 °C żel się kurczy blokując wnikanie maltozy przez pory do wnętrza, co hamuje reakcję hydrolizy.

#### POLIMERY WRAŻLIWE NA BODŹCE JAKO ZAWORY I CZUJNIKI

Tradycyjne układy regulujące przepływ substancji wymagają systemów czujników oraz członów wykonawczych zaopatrzonych w źródło energii. Polimery wrażliwe na bodźce można wykorzystać w takich systemach bez zewnętrznego zasilania. Łączą one w sobie funkcję czujnika — rozpoznając rodzaj bodźca — oraz członu wykonawczego gdy, zmieniając swoją strukturę, wykonują pracę mechaniczną. Szczególne znaczenie w konstruowaniu tego typu zaworów i czujników ma szybkość reakcji urządzenia na zmiany warunków panujących w środowisku. Zadawalającą szybkość reakcji uzyskuje się wówczas, gdy do budowy urządzeń wykorzystuje się porowaty hydrożel albo materiał w postaci mikro- lub nanożeli. Elementem zaworów i czujników jest z reguły sam hydrożel [91—93] bądź membrana z porami zawierającymi hydrożel, bądź też porowata membrana z łańcuchami polimerowymi naszczepionymi na powierzchni porów [94—96]. W wypadku samych hydrożeli (rys. 6a) oraz membran, których pory



Rys. 6. Schematyczne działanie zaworu zawierającego (a) hydrożel, (b) membranę z warstwą hydrożelu naniesioną na powierzchnię lub (c) membranę z naszczepionymi łańcuchami polimerowymi

Fig. 6. Schematic illustration of the work of valve containing a) hydrogel, b) membrane with hydrogel covered surface, c) membrane grafted with polymer chains

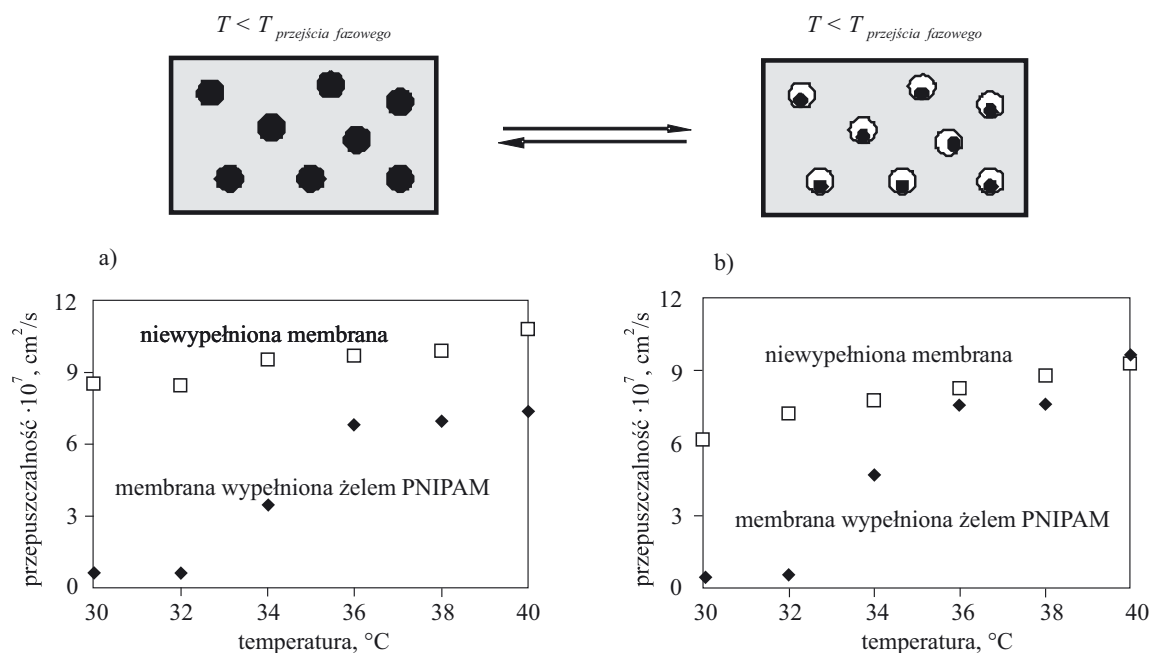
wypełnia hydrożel (rys. 6b), przepuszczalność substancji jest możliwa, gdy hydrożel znajduje się w stanie skurczonym. Kanał lub pory membrany są wówczas otwarte i umożliwiają przepływ substancji. Przepuszczalność substancji przez membranę, w której porach są szczepione łańcuchy polimeru, zależy od gęstości szczepienia. Jeśli gęstość ta w porach membrany jest duża, to substancja może przedostać się przez pory jedynie wówczas, gdy łańcuchy polimeru są rozluźnione (rys. 6c).

W termoczułych zaworach i czujnikach wykorzystuje się przede wszystkim PNIPAM i jego pochodne. Membrany z kopolimeru *N*-izopropylakryloamid/alkohol winylowy stosowano do permeacji glikolu poli(oksyetylenowego) o różnych masach molowych oraz soli metali alkalicznych [97]. Przepuszczalności kwasu salicylowego lub albuminy regulowano zmieniając właściwości PNIPAM umieszczonego w porowatej szklanej membranie [98]. Otrzymano również powierzchnię polietylenową z naniesionym kopolimerem *N*-izopropylakryloamidu/pochodna akryloamidu podstawiona eterem koronowym; zastosowano ją do wykrywania i usuwania martwych komórek [99] oraz do regulowania przepuszczalności witaminy B<sub>12</sub> i lizosomów [100]. Naniesiony na powierzchnię PNIPAM zawierający biotynę jako ligand umożliwił selektywne wychwytywanie przeciwciał [101]. Membranę z poli(fluorku winylidenu) pokrytą PNIPAM wykorzystano do badania przepływu wody [94]. Do permeacji dekstranów o różnej masie molowej [95] i leków [96] zastosowano poliwęglanową powierzchnię ze szczepionym PNIPAM. Dzięki użyciu PNIPAM w postaci mikrożelu uzyskano zawór do regulowania przepływu cieczy charakteryzujący się zdolnością do

bardzo szybkiego reagowania na zmiany temperatury (czas reakcji był krótszy niż 50 s) [102].

Przykład uwalniania substancji biologicznie aktywnych przez membranę poliwęglanową z porami wypełnionymi termoczułym usieciowanym PNIPAM przedstawia rys. 7 [96]. Zmieniając temperaturę cyklicznie zamykano i otwierano pory, co pozwalało na regulowanie przepuszczalności 4-acetamidofenolu i ranitydyny.

Do konstruowania zaworów oraz czujników stosowano także polimery wrażliwe na zmiany pH środowiska. Żele z kopolimerów metakrylan hydroksymetylu/kwas akrylowy [P(HEMA-*co*-AA)] oraz metakrylan hydroksymetylu/metakrylan *N,N'*-dietyloaminoetylu [P(HEMA-*co*-DEAEM)] umieszczone w dwóch odgałęzieniach sortera zamykały lub otwierały przepływ cieczy zależnie od jej pH [103]. Wysokie pH cieczy powodowało, że P(HEMA-*co*-AA) pęczniał i zamykał przepływ w „swojej” odnodze, natomiast znajdujący się w drugim rozgałęzieniu P(HEMA-*co*-DEAEM), kurczył się i umożliwiał przepływ. Zmiana odczynu cieczy zmieniała kierunek jej przepływu. Zbiornik na leki zawierający przegrodę z hydrożelu otrzymanego w wyniku usieciowania kwasu metakrylowego dimetakrylanem tri(glikolu etylenowego) zastosowano do regulowania uwalniania barwnika oraz proteiny (albuminy) [104]. Przepuszczalność kalceiny w wyniku zmian pH regulowano używając membrany zbudowanej z usieciowanego kopolimeru kwas metakrylowy/kwas 2-etyloakrylowy [105]. Powierzchnia poli(fluorku winylidenu) z naszczepionymi łańcuchami poli(kwasu akrylowego) posłużyła jako zawór umożliwiający regulowany przepływ wody [106].



Rys. 7. Schemat przepuszczalności 4-acetamidofenolu (a) i ranitydyny (b) przez pory membrany wypełnione termoczułym usieciowanym PNIPAM. Przedruk z pracy Lue S. [96] za zgodą Elsevier Sciences

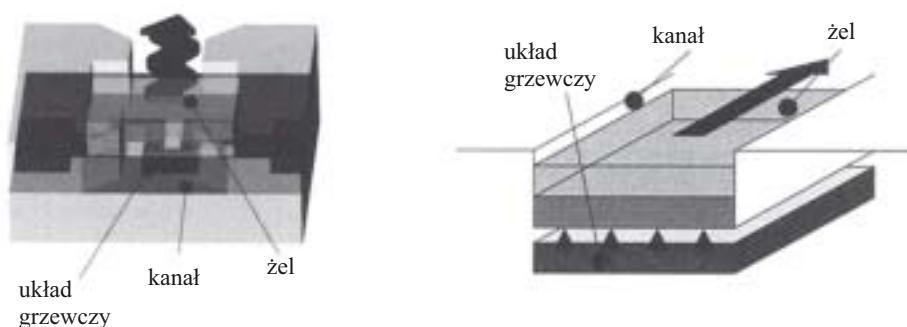
Fig. 7. Scheme of permeation of 4-acetamidophenol (a) or ranitidine (b) through the membrane pores filled with temperature sensitive crosslinked PNIPAM. Reproduced from Lue S. [96] by permission of Elsevier Sciences

Do budowy zaworów i czujników regulujących przepuszczalność cieczy oraz substancji biologicznie aktywnych wykorzystywano także polimery wrażliwe na więcej niż jeden bodziec, najczęściej na temperaturę i pH. Na przykład, przepływ cieczy regulowano stosując nanozawór, w którym znajdował się usieciowany kopolimer *N*-izopropylakrylamidu i kwasowych lub zasadowych pochodnych akrylamidu (rys. 8) [107, 108]. Wzrost temperatury powodował kurczenie się żelu i, w stosunkowo krótkim czasie, zwiększenie się strumienia cieczy, gdy zaś temperatura spadała hydrożel pęczniał, co z kolei „zamykało” kanał i uniemożliwiało przepływ. Żele stosowane w takim nanozaworze są również wrażliwe na zmiany pH. Mianowicie, żele z udziałem kwasowych pochodnych akrylamidu pęcznieją w warunkach wysokiego pH „zamykając” kanał, natomiast żele z zasadową pochodną akrylamidu uniemożliwiają przepływ cieczy w wypadku niskich wartości pH.

Do konstrukcji zaworu regulującego uwalnianie indometacyny i protein [109] oraz regulującego przepuszczalność aminokwasów [110] wykorzystano usieciowany kopolimer *N*-izopropylakrylamid/kwas akrylowy. Hydrożel z poli(*N*-izopropylakrylamidu-*co*-kwasu metakrylowego) wypełniający pory membrany zastosowano do permeacji witaminy B<sub>12</sub> [111].

#### PODSUMOWANIE

W ostatnich latach w sposób istotny wzrosło zainteresowanie możliwościami zastosowań inteligentnych polimerów. W powyższej publikacji o charakterze przeglądowym przedstawiono wybrane kierunki tych zastosowań wynikające z unikatowych właściwości omawianych materiałów, mianowicie wrażliwości na zmiany temperatury i pH. Wrażliwe na takie bodźce polimery mogą być wykorzystane do regulowanego transportu



Rys. 8. Zastosowanie wrażliwych na zmiany temperatury i pH materiałów polimerowych w charakterze czujników przepływu cieczy. Przedruk z pracy Arndt K.-F. [107] za zgodą John Wiley & Sons Ltd.

Fig. 8. Applications of temperature or pH sensitive polymer materials as fluid flow sensors. Reproduced from Arndt K.-F. [107] by permission of John Wiley & Sons Ltd.

leków bądź genów, do mikrofiltracji, jako bioreaktory, czujniki i człony wykonawcze a także jako powierzchnie do hodowli i uwalniania komórek.

Praca nie obejmuje jednak wszystkich możliwych zastosowań polimerów inteligentnych. Duże znaczenie ma również możliwość użycia materiałów polimerowych wrażliwych na bodźce do separacji związków takich jak białka (albuminy, immunoglobuliny) [112–115], steroidy [116], jony metali [117], ligniny [118], barwniki [119, 120] i enzymy [121] oraz do konstrukcji sztucznych mięśni [122, 123]. Ponadto odrębną grupę inteligentnych materiałów polimerowych stanowią polimery wykazujące termicznie indukowany efekt pamięci kształtu. W pracy przeglądowej [124] opisano sposób projektowania takich polimerów oraz podano ich obecne zastosowania.

Praca była finansowana ze środków projektu EU TOK Nanostim 509841.

#### LITERATURA

- [1] Utrata-Wesołek A., Trzebińska B., Dworak A.: *Polimery* 2008, **53**, 717. [2] Kwon G. S.: „*Polymeric Drug Delivery Systems*” Boca Raton 2005. [3] Kikuchi A., Okano T.: *Adv. Drug Deliv. Review* 2002, **54**, 53. [4] Gil E. S., Hudson S. M.: *Prog. Polym. Sci.* 2004, **29**, 1173. [5] Kost J., Langer R.: *Adv. Drug Deliv. Review* 2001, **46**, 125. [6] Qiu Y., Park K.: *Adv. Drug Deliv. Review* 2001, **53**, 321. [7] Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000, **50**, 27. [8] Klouda L., Mikos A. G.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, **68**, 34. [9] Schmaljohann D.: *Adv. Drug Deliv. Review* 2006, **58**, 1655. [10] Kavanagh C. A., Rochev Y. A., Gallagher W. M., Dawson K. A., Keenan A. K.: *Pharmacol. Ther.* 2004, **102**, 1.
- [11] Zhang X.-Z., Zhou R.-X., Cui J.-Z., Zhang J.-T.: *Int. J. Pharm.* 2002, **235**, 43. [12] Coughlan D. C., Corrigan O. I.: *Int. J. Pharm.* 2006, **313**, 163. [13] Coughlan D. C., Quilty F. P., Corrigan O. I.: *J. Controlled Release* 2004, **98**, 97. [14] Choi Ch., Chae S. Y., Nah J.-W.: *Polymer* 2006, **47**, 4571. [15] Okano T., Bae Y. H., Jacobs H., Kim S. W.: *J. Controlled Release* 1990, **11**, 255. [16] Liu Y.-Y., Fan X.-D., Hu H., Tang Z.-H.: *Macromol. Biosci.* 2004, **4**, 729. [17] Huang X., Lowe T. L.: *Biomacromolecules* 2005, **6**, 2131. [18] Bikram M., Gobin A. M., Whitmire R. E., West J. L.: *J. Controlled Release* 2007, **123**, 219. [19] Ankareddi I., Brazel Ch. S.: *Int. J. Pharm.* 2007, **336**, 241. [20] Abd El-Mohdy H. L., Safrany A.: *Radiat. Phys. Chem.* 2008, **77**, 273.
- [21] Gao H., Yang W., Min K., Zha L., Wang Ch., Fu S.: *Polymer* 2005, **46**, 1087. [22] Wu J.-Y., Liu S.-Q., Heng P. W.-S., Yang Y.-Y.: *J. Controlled Release* 2005, **102**, 361. [23] Lee K. Y., Yuk S. H.: *Prog. Polym. Sci.* 2007, **32**, 669. [24] Ramanan R. M. K., Chellamuthu P., Tang L., Nguyen K. T.: *Biotechnol. Prog.* 2006, **22**, 118. [25] Panayiotou M., Freitag R.: *Polymer* 2005, **46**, 615. [26] Alexandridis P., Hatton T. A.: *Colloids Surf. A* 1995, **96**, 1. [27] Jeong B., Kim S. W., Bae Y. H.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, **54**, 37.
- [28] Singh S., Webster D. C., Singh J.: *Int. J. Pharm.* 2007, **341**, 68. [29] Jeong B., Bae Y. H.: *J. Controlled Release* 2000, **63**, 155. [30] Wu J., Wei W., Wang L.-Y., Su Z.-G., Ma G.-H.: *Biomaterials* 2007, **28**, 2220.
- [31] Gupta P., Vermani K., Garg S.: *Drug Discovery Today* 2002, **7**, 569. [32] Inoue T., Chen G., Nakamae K., Hoffman A. S.: *J. Controlled Release* 1997, **49**, 167. [33] Torres-Lugo M., Peppas N. A.: *Macromolecules* 1999, **32**, 6646. [34] Tan J. P. K., Goh Ch. H., Tam K. C.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 2007, **32**, 340. [35] Bilia A., Carelli V., Colo G. D., Nannipieri E.: *Int. J. Pharm.* 1996, **130**, 83. [36] Liu Y.-Y., Fan X.-D., Wei B.-R., Si Q.-F., Chen W.-X., Sun L.: *Int. J. Pharm.* 2006, **308**, 205. [37] Shantha K. L., Harding D. R. K.: *Int. J. Pharm.* 2000, **207**, 65. [38] Risbud M. V., Hardikar A. A., Bhat S. V., Bhonde R. R.: *J. Controlled Release* 2000, **68**, 23. [39] Shu X. Z., Zhu K. J., Song W.: *Int. J. Pharm.* 2001, **212**, 19. [40] Soppimath K. S., Kulkarni A. R., Aminabhavi T. M.: *J. Controlled Release* 2001, **75**, 331.
- [41] Sen M., Uzun C., Guven O.: *Int. J. Pharm.* 2000, **203**, 149. [42] Dong L.-Ch., Hoffman A. S.: *J. Controlled Release* 1991, **15**, 141. [43] Yoo M. K., Seok W. K., Sung Y. K.: *Macromol. Symp.* 2004, **207**, 173. [44] Na K., Park J. H., Kim S. W., Sun B. K., Woo D. G., Chung H.-M., Park K.-H.: *Biomaterials* 2006, **27**, 5951. [45] Gu J., Xia F., Wu Y., Qu X., Yang Z., Jiang L.: *J. Controlled Release* 2007, **117**, 396. [46] Brazel Ch. S., Peppas N. A.: *J. Controlled Release* 1996, **39**, 57. [47] Liu Y.-Y., Shao Y.-H., Lu J.: *Biomaterials* 2006, **27**, 4016. [48] Don T.-M., Huang M.-L., Chiu A.-Ch., Kuo K.-H., Chiu W.-Y., Chiu L.-H.: *Mater. Chem. Phys.* 2008, **107**, 266. [49] Guo B.-L., Gao Q.-Y.: *Carbohydr. Res.* 2007, **342**, 2416. [50] Twaites B. R., Alarcon C. H., Lavigne M., Saulnier A., Pennadam S. S., Cunliffe D., Górecki D. C., Alexander C.: *J. Controlled Release* 2005, **108**, 472.
- [51] Miyata T., Uragami T., Nakamea K.: *Adv. Drug Deliv. Review* 2002, **54**, 79. [52] Ito Y., Casolaro M., Kono K., Imanishi Y.: *J. Controlled Release* 1989, **10**, 195. [53] Chu L. Y., Li Y., Zhu J. H., Wang H. D., Liang Y. J.: *J. Controlled Release* 2004, **97**, 43. [54] Foss A. C., Goto T., Morishita M., Peppas N. A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004, **57**, 163. [55] Zhang K., Wu X. Y.: *J. Controlled Release* 2002, **80**, 169. [56] Kang S., Bae Y. H.: *J. Controlled Release* 2003, **86**, 115. [57] Podual K., Doyle F. J., Peppas N. A.: *J. Controlled Release* 2000, **67**, 9. [58] Traitel T., Cohen Y., Kost J.: *Biomaterials* 2000, **21**, 1679. [59] Kim J. J., Park K.: *J. Controlled Release* 2001, **77**, 39. [60] Shiomori K., Ivanov A. E., Galaev I. Y., Kawano Y., Mattiasson B.: *Macromol. Chem. Phys.* 2004, **205**, 27.
- [61] Hoare T., Pelton R.: *Macromolecules* 2007, **40**, 670. [62] Lapeyre V., Gosse I., Chevreux S., Ravaine V.: *Biomacromolecules* 2006, **7**, 3356. [63] Voit B., Baier A., Gramm S., Nitschke M., Rueda-Sanchez J., Schmaljohann D., Steinert V., Werner C., Zschoche S.: *e-Polymers* 2006, T\_001. [64] Okano T., Yamada N., Sakai H., Sakurai Y.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1993, **27**, 1243. [65] Yamato M., Okuhara M., Karikusa F., Kikuchi A., Sakurai Y., Okano T.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1999, **44**, 44. [66] Yamato M.,

- Okano T., Sakai H., Karikusa F., Sawasaki Y., Sakurai Y.: *Macromol. Chem. Rapid Commun.* 1990, **11**, 571. [67] Yamato M., Akiyama Y., Kobayashi J., Yang J., Kikuchi A., Okano T.: *Prog. Polym. Sci.* 2007, **32**, 1123. [68] Okano T., Yamada N., Okuhara M., Sakai H., Sakurai Y.: *Biomaterials* 1995, **16**, 297. [69] Hatakeyama H., Kikuchi A., Yamato M., Okano T.: *Biomaterials* 2006, **27**, 5069. [70] Ebara M., Yamato M., Aoyagi T., Kikuchi A., Sakai K., Okano T.: *Biomacromolecules* 2004, **5**, 505.
- [71] Selezneva I. I., Gorelov A. V., Rochev Y. A.: *Cell Technol. Biol. Med.* 2006, **2**, 538. [72] Kwon O. H., Kikuchi A., Yamato M., Okano T.: *Biomaterials* 2003, **24**, 1223. [73] Schmaljohann D.: *e-Polymers* 2005, 021. [74] Tsuda Y., Kikuchi A., Yamato M., Sakurai Y., Umezumi M., Okano T.: *J. Biomed. Mater. Res.* 2004, **69**, 70. [75] Kokofuta E.: *Prog. Polym. Sci.* 1992, **17**, 647. [76] Chen J.-P., Chiu S.-H.: *Enzyme Microb. Technol.* 2000, **26**, 359. [77] Shiroya T., Tamura N., Yasui M., Fujimoto K., Kawaguchi H.: *Colloids Surf. B* 1995, **4**, 267. [78] Ahmad H., Okubo M., Kamatari Y. O., Minami H.: *Colloid Polym. Sci.* 2002, **280**, 310. [79] Shiroya T., Yasui M., Fujimoto K., Kawaguchi H.: *Colloids Surf. B* 1995, **4**, 275. [80] Yasui M., Shiroya T., Fujimoto K., Kawaguchi H.: *Colloids Surf. B* 1997, **8**, 311.
- [81] Alam M. A., Miah M. A. J., Ahmad H.: *Colloid Polym. Sci.* 2007, **285**, 715. [82] Kato N., Oishi A., Takahashi F.: *Mater. Sci. Eng. C* 2000, **13**, 109. [83] Hamerska-Dudra A., Bryjak J., Trochimczuk A. W.: *Enzyme Microb. Technol.* 2007, **41**, 197. [84] Kokofuta E., Sodeyama T., Katano K.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, **9**, 641. [85] Kokofuta E., Ogane O., Ichijo I., Watanabe S., Hirasa O.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, **5**, 416. [86] Akamatsu K., Yamaguchi T.: *Ind. Eng. Chem. Res.* 2007, **46**, 124. [87] Hamerska-Dudra A., Bryjak J., Trochimczuk A. W.: *Enzyme Microb. Technol.* 2006, **38**, 921. [88] Kokofuta E., Shimizu N., Nakamura I.: *Biotechnol. Bioeng.* 1988, **32**, 289. [89] Bayhan M., Tuncel A.: *J. Appl. Polym. Sci.* 1998, **67**, 1127. [90] Park T. G., Hoffman A. S.: *Biotechnol. Bioeng.* 1990, **35**, 152.
- [91] Harmon M. E., Tang M., Frank C. W.: *Polymer* 2003, **44**, 4547. [92] Dhanarajan A. P., Misra G. P., Siegel R. A.: *J. Phys. Chem.* 2002, **106**, 8835. [93] Beebe D. J., Moore J. S., Bauer J. M., Yu Q., Liu R. H., Devadoss Ch., Jo B.-H.: *Nature* 2000, **404**, 588. [94] Li Y., Chu L.-Y., Zhu J.-H., Wang H.-D., Xia S.-L., Chen W.-M.: *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004, **43**, 2643. [95] Lokuge I., Wang X., Bohn P. W.: *Langmuir* 2007, **23**, 305. [96] Lue S. J., Hsu J.-J., Chen Ch.-H., Chen B.-Ch.: *J. Membr. Sci.* 2007, **301**, 142. [97] Ogata T., Nonaka T., Kurihara S.: *J. Membr. Sci.* 1995, **103**, 159. [98] Li S. K., D'Emanuele A.: *J. Controlled Release* 2001, **75**, 55. [99] Okajima S., Sakai Y., Yamaguchi T.: *Langmuir* 2005, **21**, 4043. [100] Ito T., Yamaguchi T.: *Langmuir* 2006, **22**, 3945.
- [101] Song S. Y., Choi H. G., Hong J. W., Kim B. W., Sim S. J., Yoon H. C.: *Colloids Surf. A* 2008, **313/314**, 504. [102] Baldi A., Lei M., Gu Y., Siegel R. A., Ziaie B.: *Sens. Actuators, B* 2006, **114**, 9. [103] Eddington D. T., Beebe D. J.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004, **56**, 199. [104] He H., Cao X., Lee L. J.: *J. Controlled. Release* 2004, **95**, 391. [105] Thomas J. L., You H., Tirrell D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 2949. [106] Ying L., Wang P., Kang E. T., Neoh K. G.: *Macromolecules* 2002, **35**, 673. [107] Arndt K.-F., Kuckling D., Richter A.: *Polym. Adv. Technol.* 2000, **11**, 496. [108] Kuckling D., Richter A., Arndt K.-F.: *Macromol. Mater. Eng.* 2003, **288**, 144. [109] Dinarvand R., D'Emanuele A.: *J. Controlled Release* 1995, **36**, 221. [110] Ito Y., Park Y. S.: *Polym. Adv. Technol.* 2000, **11**, 136.
- [111] Yam F, Wu X. Y.: *Polymer Preprints* 1999, **40**, 312. [112] Kumar A., Srivastava A., Galaev I. Y., Mattiason B.: *Prog. Polym. Sci.* 2007, **32**, 1205. [113] Silva C. S. O., Baptista R. P., Santos A. M., Martinho J. M. G., Cabral J. M. S., Taipa M. A.: *Biotechnol. Lett.* 2006, **28**, 2019. [114] Hoffman A. S.: *Clin. Chem.* 2000, **46**, 1478. [115] Kim J. J., Park K.: *Bioseparation* 1999, **7**, 177. [116] Maharjan P., Woonton B. W., Bennett L. E., Smithers G. W., DeSilva K., Hearn M. T. W.: *Innovative Food Sci. Emerging. Technol.* 2007, doi: 10.1016/j.ifset.2007.03.028. [117] Kasgoz H., Ozgumus S., Orbay M.: *Polymer* 2003, **44**, 1785. [118] Cai W., Gupta R. B.: *Ind. Eng. Chem. Res.* 2001, **40**, 3406. [119] Solpan D., Kolge Z.: *Radiat. Phys. Chem.* 2006, **75**, 120. [120] Bekiari V., Sotriopoulou M., Bokias G., Lianos P.: *Colloids Surf. A* 2008, **312**, 214.
- [121] Park C. H., Ignocio O. A.: *Biotechnol. Prog.* 1993, **9**, 640. [122] Zrinyi M.: *Colloid Polym. Sci.* 2000, **278**, 98. [123] Low L.-M., Seetharaman S., He K.-Q., Madou M. J.: *Sens. Actuators, B* 2000, **67**, 149. [124] Ukielski R., Sobocki P. P.: *Polimery* 2008, **53**, 793.