

POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII i PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

Układy polimerowe formowane *in situ* do zastosowań biomedycznych. Cz. I. Implanty wstrzykiwalne

Monika Śmiga-Matuszowicz^{1), *)}, Anna Korytkowska-Wałach²⁾, Jan Łukaszczyk¹⁾

DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2015.149

Streszczenie: Artykuł stanowi przegląd literatury (111 poz. lit.) dotyczącej polimerowych implantów formowanych w miejscu wprowadzenia do organizmu. Materiały takie mogą pełnić zarówno funkcję konstrukcyjną, jak też służyć jako nośnik substancji bioaktywnych. Implanty formowane *in situ* (ISFI) można otrzymać w wyniku reakcji grup funkcyjnych składników układu lub w wyniku procesów fizycznych. Omówiono ISFI stosowane w charakterze rusztowań wstrzykiwalnych, przeznaczonych do wspomaganego regeneracji tkanek, a także wykorzystywane jako układy kontrolowanego uwalniania leków, ze szczególnym uwzględnieniem preparatów używanych w praktyce klinicznej. Skoncentrowano się na układach formowanych w wyniku separacji fazy stałej, opartych na poliestrach alifatycznych zaakceptowanych do zastosowań biomedycznych. Omówiono skład takich układów oraz wpływ rodzaju rozpuszczalnika i masy molowej użytego polimeru na szybkość tworzenia implantu, a także kinetykę uwalniania zawartej w nim substancji bioaktywnej.

Słowa kluczowe: implanty polimerowe, rusztowania wstrzykiwalne, wstrzykiwalne układy kontrolowanego dostarczania leku.

Polymeric *in situ* forming systems for biomedical applications. Part I. Injectable implants

Abstract: The paper is a literature review with 111 references on the polymeric implants forming in the site of incorporation into organism. This kind of materials may have only a structural function, but they can also serve as carriers of bioactive compounds in the treated site. *In situ* forming implants (ISFI) can be obtained by reaction of functional groups contained in the system components or as a result of physical processes. ISFI serving as injectable scaffolds intended for tissue regeneration and the requirements that should be fulfilled by these materials are presented. Also, various ideas for using ISFI as controlled drug delivery systems, in particular clinically used materials, are described. The attention is focused on the systems solidifying by solid phase separation, based on aliphatic polyesters accepted for biomedical applications. The composition of these systems and the influence of solvent and polymer molecular weight on the rate of implant formation as well as kinetics of bioactive substance release are discussed.

Keywords: polymeric implants, injectable scaffolds, injectable drug delivery systems.

¹⁾ Politechnika Śląska, Katedra Fizykochemii i Technologii Polimerów, ul. M. Strzody 9, 44-100 Gliwice.

²⁾ Politechnika Śląska, Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, ul. Krzywoustego 4, 44-100 Gliwice.

*) Autor do korespondencji; e-mail: monika.smiga-matuszowicz@polsl.pl

Zgodnie z definicją przyjętą przez amerykański Federalny Urząd Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*), implant (inaczej wszczep) stanowi materiał wprowadzany do organizmu na co najmniej 30 dni, w celu przejścia funkcji tkanki naturalnej lub uszkodzonego organu [1]. Definicję tę należałoby uzupełnić o funkcję implantów wprowadzanych również w celu dostarczenia leku lub innych substancji biologicznie aktywnych w miejsca objęte terapią. Implanty mogą więc pełnić funkcję konstrukcyjną w miejscu wprowadzenia, którą często łączy się z funkcją nośnika leku lub substancji bioaktywnych. Wszczepienie prefabrykowanych implantów w odpowiednie miejsce organizmu wymaga zwykle wykonania inwazyjnego zabiegu chirurgicznego. Atrakcyjną alternatywą dla tego typu implantów są implanty formowane *in situ* (ISFI, ang. *in situ forming implants*), w miejscu przeznaczenia. Główną zaletą formowania materiałów w miejscu wstrzyknięcia jest możliwość wykorzystania do ich aplikacji metod mało inwazyjnych, zwiększających komfort pacjenta oraz ograniczających ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Polimerowe ISFI są oparte na układach stanowiących ciecze o wymaganej lepkości, ulegających w organizmie zesłaleniu wskutek działania czynników różnego typu lub procesów sieciowania [2–5]. Zesłalenie może nastąpić w wyniku sieciowania chemicznego lub fizycznego składników układu albo wydzielenia fazy polimerowej *in situ* pod wpływem temperatury, pH środowiska, odpowiedniego rodzaju rozpuszczalnika – czyli warunków panujących w organizmie pacjenta w miejscu wprowadzenia do niego układu ISFI.

Układy polimerowe sieciowane chemicznie w miejscu aplikacji mogą być otrzymywane w wyniku reakcji grup funkcyjnych składników układu, najczęściej wskutek polimeryzacji rodnikowej inicjowanej światłem lub polimeryzacji inicjowanej układem generującym rodniki w temperaturze otoczenia. Do pierwszych polimerowych ISFI wykorzystujących tę metodę sieciowania można zaliczyć światło- i chemoutwardzalne materiały dentystyczne [6, 7] oraz metakrylanowe cementy kostne, na których temat opublikowano wcześniej obszernie prace przeglądowe [8–12]. Jedną z cech metakrylanowych cementów kostnych jest ich stosunkowo duża trwałość w warunkach fizjologicznych. W przypadku wykorzystania cementu do wypełnienia ubytków tkanki kostnej, trwałość takiego wypełnienia wyklucza odtworzenie tkanki, co byłoby możliwe i z różnych względów korzystne u młodszych pacjentów. W połowie lat 90-tych pojawiła się koncepcja biodegradowalnych cementów kostnych, których rolą – podobnie jak cementów niedegradowalnych – jest wypełnianie ubytków tkanki kostnej w organizmie człowieka i wzmacnianie jej w miejscach uszkodzeń [13]. Różnica polega na tym, że biodegradowalny materiał jedynie tymczasowo pełni funkcję wzmacniającą, gdyż w warunkach fizjologicznych ulega resorpcji i umożliwia regenerację tkanki kostnej. Szczegółowy opis tego typu materiałów, opartych na poli(fumaranie 1,2-propyleny) i meta-

krylanowanych polibezwodnikach, można znaleźć w publikacjach [12, 14].

W niniejszej pracy opisano polimerowe ISFI służące jako biodegradowalne, wstrzykiwalne rusztowania wspomagające regenerację tkanki kostnej i innych tkanek oraz/lub jako nośniki leków, umożliwiające ich kontrolowane uwalnianie w określonym miejscu organizmu. Opis uwzględnia produkty handlowe, które znalazły już zastosowania kliniczne. Ze względu na dużą liczbę polimerów hydrofilowych i układów polimerowych o charakterze hydrofilowym, wykorzystywanych w takich systemach, odrębną, drugą część artykułu poświęcono hydrożelowym implantom formowanym *in situ*.

IMPLANTY WSTRZYKIWALNE JAKO RUSZTOWANIA DO REGENERACJI TKANEK

Wykorzystanie wstrzykiwalnych rusztowań jest bardzo korzystne ze względów klinicznych, ponieważ zmniejsza się dyskomfort pacjenta, ryzyko infekcji oraz koszt leczenia. W przypadku rusztowań prefabrykowanych konieczna jest wiedza o rozmiarze i kształcie ubytku, który ma zostać wypełniony, a ubytki o kształtach nieregularnych mogą stanowić problem. Implantowanie takiego rusztowania wymaga ponadto inwazyjnego zabiegu chirurgicznego. Dlatego też trwają badania zmierzające do opracowania rusztowań wstrzykiwalnych. Upatruje się wykorzystanie tego typu biomateriałów przede wszystkim do regeneracji tkanki kostnej, jak również tkanek miękkich. Jest istotne, że takie rusztowania mogą także pełnić rolę nośników substancji bioaktywnych, np. czynników wzrostu [3]. Wspomniane już biodegradowalne cementy kostne można uznać za prekursorów materiałów, nazywanych obecnie rusztowaniami wstrzykiwalnymi do regeneracji tkanki kostnej.

Wymagania stawiane rusztowaniom wstrzykiwalnym

Podstawowym kryterium, które muszą spełniać rusztowania wstrzykiwalne, podobnie jak inne implanty, jest biokompatybilność (biogodność). Jest to warunek decydujący o możliwości zastosowania biomateriału w układzie biologicznym jakim jest organizm człowieka. Biogodność w przypadku rusztowania wstrzykiwalnego oznacza nietoksyczność jego składników (monomerów, polimerów, czynników sieciujących, rozpuszczalników i inicjatorów) oraz obojętność fizjologiczną produktów jego ewentualnej degradacji. Składniki takiego układu i produkty jego degradacji nie wywołują więc stanów zapalnych, innych reakcji immunologicznych, zmian składu płynów ustrojowych, nie wykazują też właściwości muta- i kancerogennych [15]. Rozwój medycyny i poszerzenie asortymentu materiałów biomedycznych spowodowały, że taka definicja biogodności stała się niewystarczająca i dyskwalifikuje materiały wykorzystywane ze względu na swoją zdolność do wywoływania określonej reakcji organizmu. Sformułowano więc nową definicję

biokompatybilności, według której materiał można uznać za biokompatybilny, jeśli w kontakcie z żywą tkanką nie wywołuje żadnej reakcji lub wywołuje reakcję pożądaną w określonej aplikacji [16]. Drugim istotnym kryterium jest biofunkcjonalność, oznaczająca zdolność biomateriału do spełnienia określonych funkcji wynikających z jego zastosowania [8, 16]. W przypadku rusztowań wstrzykiwalnych biofunkcjonalność polega na zdolności do wypełniania ubytku tkanki i tworzenia w nim trójwymiarowej matrycy. Do powierzchni tej matrycy komórki mogą przylegać, a następnie ulegać proliferacji i różnicowaniu – procesom stanowiącym podstawę mechanizmu odbudowy tkanki i wypełniania pierwotnie pustych przestrzeni. Pojęcie biofunkcjonalności obejmuje ponadto odpowiednią początkową wytrzymałość mechaniczną rusztowania, porównywalną z wytrzymałością otaczającej tkanki, oraz jego biodegradowalność i resorbowalność.

Rusztowania wstrzykiwalne powinny też spełniać szereg istotnych wymagań dotyczących ich właściwości użytkowych. Pierwszym z nich jest wstrzykiwalność, czyli odpowiednia lepkość (konsystencja), pozwalająca na wstrzyknięcie materiału przed jego zestaleniem w pożądane miejsce. Jest to właściwość stanowiąca kompromis między łatwością aplikacji ciekłego materiału za pomocą strzykawki, a jego utrzymaniem się i stabilnością w miejscu wprowadzenia. Wstrzykiwalność zależy zarówno od lepkości materiału, jak i szybkości jego zestalania [15]. Kolejną wymaganą cechą jest zdolność do zestalania w łagodnych, zbliżonych do fizjologicznych warunkach. Jest to bardzo istotna właściwość układów zawierających leki lub substancje bioaktywne, ze względu na ich możliwą niestabilność. Wzrost temperatury podczas zestalania materiału, związany z efektem egzotermicznym procesu, powinien być jak najmniejszy, by ograniczyć termiczne zniszczenie tkanki otaczającej rusztowanie [15]. Optymalnie, maksymalna temperatura utwardzania powinna wynosić 37 °C. Już w latach 70. Lundskog stwierdził, że temperaturą progową, powyżej której po upływie 30 s kontaktu następuje nekroza osteocytów, jest 50 °C [17]. Czas zestalania lub utwardzania rusztowania powinien być na tyle długi, aby umożliwić chirurgowi wstrzyknięcie materiału, ale wystarczająco krótki, żeby ograniczyć możliwość przenikania niektórych składników układu, zwłaszcza monomerów, do otaczającej tkanki.

Szczególnie ważne w regeneracji tkanki są początkowe właściwości mechaniczne biomateriału przeznaczonego do tymczasowego jej zastępowania. Utworzone rusztowanie powinno się charakteryzować dobrą stabilnością wymiarów oraz wytrzymałością mechaniczną wystarczającą do tego by rusztowanie stanowiło wsparcie dla zasiedlających je komórek. Właściwości mechaniczne rusztowań zależą głównie od ich budowy chemicznej, mechanizmu zestalania, gęstości usieciowania oraz chłonności wody w warunkach fizjologicznych. Muszą być jak najbardziej zbliżone do właściwości tkanki, w której materiał ma być implantowany [15].

Parametrem decydującym o użyteczności rusztowań wstrzykiwalnych jako tymczasowych materiałów zastępczych, jest ich zdolność do biodegradacji w warunkach fizjologicznych. Dwa podstawowe mechanizmy degradacji, którym podlegają rusztowania biodegradowalne to rozkład hydrolityczny oraz rozkład pod wpływem enzymów. Szybkość procesu degradacji powinna być dostosowana do szybkości regeneracji tkanki [15], gdyż zbyt powolna degradacja może utrudniać przejmowanie funkcji przez nowo utworzoną tkankę. Głównymi czynnikami determinującymi szybkość degradacji są: charakter wiązań i grup funkcyjnych składników polimerowych oraz ich masa molowa, gęstość usieciowania, a także morfologia rusztowania i jego porowatość. Inne czynniki wywierające wpływ na szybkość degradacji to lokalne pH, obecność enzymów i obecność napętniacza.

Rusztowanie wstrzykiwalne powinno mieć porowatą strukturę umożliwiającą migrację komórek, przepływ substancji odżywczych i produktów metabolizmu oraz osadzanie się zewnątrzkomórkowej macierzy. Obecność w rusztowaniu wzajemnie połączonych porów jest niezbędna. Jedynie wysoce porowata struktura materiału syntetycznego, o wzajemnie połączonych porach, jest w stanie zapewnić właściwe warunki regeneracji i uzupełnienia ubytku tkanki [18, 19]. Stwierdzono ponadto, że oprócz porowatości otwartej (>40–60 %) istotny jest rozmiar porów. Powinien mieścić się w zakresie 50–1000 µm, gwarantującym możliwość transportu i migracji komórek, które w zależności od rodzaju tkanki mają wielkość 10–40 µm [20, 21].

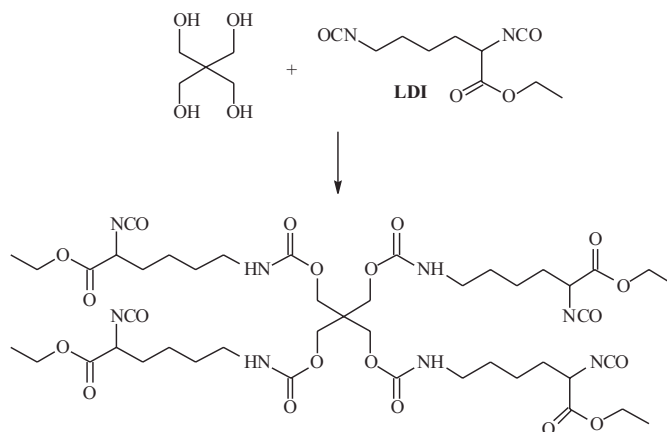
Większość rusztowań wstrzykiwalnych nie wykazuje bioaktywności. W celu nadania im takich właściwości, do materiału są wprowadzane substancje bioaktywne, zwykle czynniki wzrostu. W takim przypadku rusztowanie, oprócz mechanicznego podparcia, służy jako nośnik specyficznych białek uwalnianych w miejscu wymagającym regeneracji [22]. Czynniki wzrostu są proteinami wydzielanymi przez wiele typów komórek. Działają jako molekuly sygnałowe. Wiązanie czynnika wzrostu z jego receptorem inicjuje wewnątrzkomórkową sygnalizację, prowadzącą do indukowania adhezji, proliferacji, migracji i różnicowania komórek. Przykładem czynników wzrostu są morfogenetyczne proteiny kości (BMPs), których główną rolą jest gromadzenie w miejscu uszkodzenia mezenchymalnych komórek macierzystych i różnicowanie ich do komórek kościotwórczych (osteoblastów). BMPs były już wykorzystywane w przedklinicznych i klinicznych próbach regeneracji kości [23].

Wybrane wstrzykiwalne rusztowania do regeneracji tkanek

Biodegradowalne, wstrzykiwalne rusztowania do regeneracji tkanki kostnej, stosowane obecnie w praktyce klinicznej, to oparty na składnikach mineralnych CEMENTTM [24] lub na prepolimerach otrzymanych z kwasów tłuszczowych pochodzenia naturalnego – KRYP-

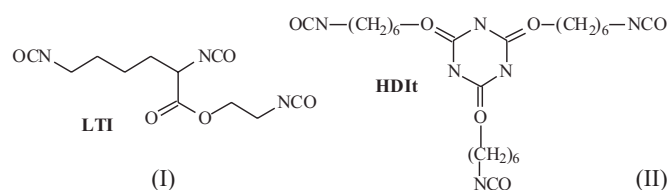
TONITE™ [25]. Tego typu substytuty kości są powszechnie używane jako materiał do wypełniania ubytków kości twarzoczaszki lub kręgów kręgosłupa. CERAMENT™ opracowany przez szwedzkich naukowców jest produkowany przez szwedzką firmę BONESUPPORT [26, 27]. Składa się z mieszaniny siarczanu wapnia (60 %) i hydroksyapatytu (40 %) w biokompatybilnym oleju, jest więc całkowicie mineralnym rusztowaniem wstrzykiwalnym. Przykładem polimerowego implantu formowanego *in situ*, wykorzystywanego obecnie w chirurgii kostnej, jest dwuskładnikowy, oparty na poliuretanach KRYPTONITE™. Podobnie jak klasyczne cementy kostne, KRYPTONITE™ ulega zestaleniu w ciągu 25 minut po wymieszaniu składników, wskutek reakcji grup funkcyjnych ich komponentów. Pierwszy składnik (A) zawiera prepolimer oparty na kwasach tłuszczowych oleju rycynowego posiadający grupy izocyjanianowe, zdolne do reakcji z drugim składnikiem (B). Z kolei składnik B zawiera polioliol oparty na kwasach tłuszczowych oleju rycynowego oraz katalizator i wodę. Pory w powstającym materiale tworzą się dzięki obecności ditlenku węgla wygenerowanego w reakcji wody z grupami izocyjanianowymi składnika A. Średnica większości porów mieści się w przedziale 50–300 μm. Do mieszaniny dodaje się trzeci składnik (30 % mas.), którym jest węglan wapnia – niereaktywny napełniacz wprowadzany w celu poprawy wytrzymałości mechanicznej układu. Otrzymany materiał jest nietoksyczny, wykazuje niską temperaturę utwardzania (43 °C), wytrzymałość mechaniczną trzykrotnie większą niż wytrzymałość dostępnych fosforanowych cementów kostnych i sztywność porównywalną ze sztywnością tkanki kostnej gąbczastej [28]. Warto dodać, że KRYPTONITE™ jest wykorzystywany również w kardiochirurgii jako materiał pomocniczy do stabilizacji mostka po operacjach wykonywanych z otwarciem klatki piersiowej. Jego użycie pozwala na zmniejszenie pooperacyjnego bólu i poprawę samopoczucia pacjentów w ciągu 6 tygodni od operacji oraz skrócenie o połowę czasu powrotu do zdrowia [29, 30].

Od 2007 roku obserwuje się duże zainteresowanie rusztowaniami wstrzykiwalnymi opartymi na poliuretanach [31–38]. Poliuretany wykazują wiele zalet umożliwiających ich zastosowanie w regeneracji tkanki kostnej lub chrzęstnej. Należą do nich biodegradowalność, nietoksyczność oraz możliwość otrzymywania wstrzykiwalnych układów formowanych *in situ*, z efektem egzotermicznym sieciowania niepowodującym wzrostu temperatury powyżej 40 °C. Pierwsze doniesienia literaturowe dotyczyły układów dwuskładnikowych, w których do utworzenia implantu *in situ* wykorzystywano reakcję grup izocyjanianowych z hydroksylowymi, przy czym składnik izocyjanianowy stanowił tetrafunkcyjny produkt reakcji pentaerytrytu z diizocyjanianem etylolizyny (LDI) (schemat A) [31, 32]. Drugi składnik – czteroramienny polioliol – otrzymywano w wyniku kondensacji pentaerytrytu z kwasem glikolowym [31] lub D,L-kwasem mlekowym [32]. W celu poprawy wytrzymałości



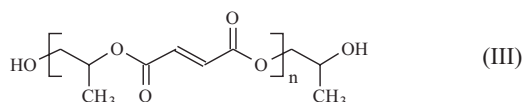
Schemat A

mechanicznej, zwilżalności powierzchni oraz przeżywalności i proliferacji przylegających do niej komórek, do mieszaniny dodano mineralny napełniacz – β-trifosforan wapnia (β-TCP). Na podstawie wyników badań właściwości mechanicznych oraz cytotoksyczności stwierdzono, że wstrzykiwalne materiały poliuretanowe mogą być wykorzystane jako kleje kostne lub rusztowania do regeneracji tkanki zarówno twardej, jak i miękkiej. Innym sposobem wytwarzania porowatych implantów było zastosowanie trójfunkcyjnych izocyjanianów, triizocyjanianu lizyny lub trimeru diizocyjanianu heksametylenu (HDI) [wzory (I), (II)] [35]. Wymienione izocyjaniany sieciowano z triolami oligoestrowymi ($\bar{M}_n = 900$ lub



1800 g/mol) uzyskanymi w reakcji gliceryny z ε-kaprolaktonem, glikolidem i D,L-laktydem. Usieciowane materiały wykazywały właściwości mechaniczne zbliżone do właściwości elastomerów, ulegały dość znacznym odkształceniom sprężystym przy stosunkowo niewielkich naprężeniach. Badane rusztowania były w umiarkowanym stopniu podatne na degradację, jedynie te na bazie LTI degradowały całkowicie w ciągu 26 tygodni, natomiast ubytek masy materiałów opartych na HDIt po 36 tygodniach wynosił 20–45 %. Uzyskane rusztowania nie wykazywały toksyczności w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Otrzymywano także pianki poliuretanowe z udziałem składnika polioliolowego, do których wprowadzono związki jonowe zawierające w cząsteczce anion oraz kation. Dzięki temu zwiększyły się hydrofilowość i podatność na degradację hydrolytyczną uzyskanych materiałów [36]. Ze względu na niewielki efekt egzotermiczny sieciowania i właściwości mechaniczne, autorzy [36] sugerowali wykorzystanie tych materiałów do regeneracji tkanki chrzęstnej.

Najnowsze doniesienia literaturowe na temat wstrzykiwalnych rusztowań poliuretanowych dotyczą materiałów kompozytowych [37, 38]. W publikacji [37] zaproponowano połączenie pianki poliuretanowej z cementem fosforanowym i wykorzystanie uzyskanego materiału jako rusztowania do regeneracji tkanki kostnej gąbczastej. Opracowano także kompozytowe rusztowania poliuretanowe o charakterze hydrofilowym, przeznaczone do leczenia ran. Materiały wytworzono na bazie prepolimeru otrzymanego w reakcji poli(glikolu etylenowego) ($\bar{M}_n = 200$ g/mol) z LTI oraz trioli oligoestrowych. Do takiej poliuretanowej matrycy wprowadzono hydrofilowe cząstki hialuronianu sodu lub karboksymetylocelulozy, co wpłynęło na przebieg spieniania podczas tworzenia rusztowania, regulowany dzięki absorpcji wilgoci z rany. Autorzy sugerują, że takie materiały biodegradowalne mogą działać jako tymczasowe rusztowania, na których powierzchni przylegające fibroblasty mogą proliferować i tym samym inicjować regenerację skóry [38].



Ze względu na budowę łańcucha głównego idealnym komponentem wstrzykiwalnych implantów formowanych *in situ* jest poli(fumarany 1,2-propyleny) [PPF, wzór (III)]. Dzięki obecności wiązań podwójnych w łańcuchu głównym tego liniowego poliesteru może on ulegać sieciowaniu rodnikowemu, a w wyniku jego hydrolizy powstają nietoksyczne produkty degradacji — glikol 1,2-propylenowy i kwas fumarowy [39]. W najnowszych badaniach stwierdzono, że profil cytotoksyczny PPF jest zbliżony do profilu nietoksycznego polietylenu dużej gęstości (PE-HD). PPF nie wykazuje cytotoksyczności w warunkach *in vitro* wobec czterech różnych linii komórkowych: ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych, fibroblastów, preosteoblastów oraz psich mezenchymalnych komórek macierzystych [40]. Badania nad wykorzystaniem PPF jako składnika wstrzykiwalnych kompozycji chemo- i światłoutwardzalnych są prowadzone od lat 90-tych, na ich temat pojawiło się wiele artykułów, w tym przeglądowych [12–15, 41–44]. Wiele prac poświęcono materiałom nanokompozytowym opartym na PPF, zawierającym nanonapełniacze mineralne — hydroksyapatyt lub β -TCP [45, 46], nanorurki węglowe [47] oraz funkcjonalizowane cząstki tlenku glinu [48]. Na bazie PPF opracowano także kompozycję wstrzykiwalną, zawierającą układ spieniający — węglan sodu lub węglan wapnia/kwas cytrynowy — pozwalający na otrzymanie *in situ* materiału o porowatej strukturze [49]. Podobnie jak w reakcji grup izocyjanianowych z wodą, w wyniku rozkładu węglanów w obecności nawet słabych kwasów wydziela się ditlenek węgla powodujący powstawanie porów. Najnowsze doniesienia literaturowe dotyczą prób opracowania materiałów utwardzalnych z PPF sieciowanego z udziałem różnych wielo-

funkcyjnych prepolimerów [50–53]. Autorzy [50] proponują wykorzystanie do sieciowania PPF produktu reakcji oleju rycynowego z bezwodnikiem maleinowym. Z kolei w [51] do sieciowania zastosowano trzy diakrylany poli(ϵ -kapolaktonu), różniące się masą molową, stopniem krystaliczności i temperaturą topnienia. Ostatnie prace zespołu S. Wanga obejmują otrzymywanie materiałów opartych na PPF sieciowanym z udziałem akrylowanego poli(glikolu etylenowego) [52] lub metakrylowanych nanocząstek silseskwioksanu [53].

W literaturze opisano także układy fotopolimeryzowalne oparte głównie na PPF, opracowywane jako biodegradowalne matryce implantowalne, ale też jako wstrzykiwalne układy kontrolowanego uwalniania leków [54–58]. Obszerny, szczegółowy przegląd fotoczułych wstrzykiwalnych układów polimerowych do zastosowań biomedycznych opublikowano wcześniej [14]. Fotopolimeryzacja spełnia wiele wymagań stawianych polimeryzacji prowadzonej *in vivo*. Uzyskany materiał w postaci ciekłej, w łatwy sposób zaaplikowany w miejsce docelowe, po szybkiej polimeryzacji w temperaturze fizjologicznej tworzy polimerowy implant o założonych wymiarach. Układy takie wymagają zastosowania fotoczułych inicjatorów, generujących rodniki pod wpływem światła widzialnego lub promieniowania ultrafioletowego, oraz doprowadzenia źródła promieniowania. W przypadku uszkodzeń kości jest możliwe przeprowadzenie zabiegu operacyjnego z wykorzystaniem fotopolimeryzacji do utwardzenia wprowadzonego materiału. Do ubytku kostnego wprowadza się przewód, którym jest dostarczana ciekła kompozycja zawierająca fotoinicjator. Równolegle, wprowadzonym światłowodem, jest przesyłane promieniowanie laserowe. Zabieg jest monitorowany za pomocą aparatu rentgenowskiego, pozwalającego na kontrolowanie procesu i bardzo dokładną warstwową fotopolimeryzację [59]. Jak dotychczas brak jednak doniesień o wykorzystaniu tej metody w praktyce klinicznej. Układy fotopolimeryzowalne są przede wszystkim stosowane w dentyście, gdzie głównym składnikiem powszechnie używanych wypełnień stomatologicznych są dimetakrylany — tj. bis-GMA, dimetakrylan glikolu trietylenowego oraz wiele innych [6, 7].

IMPLANTY WSTRZYKIWALNE JAKO UKŁADY KONTROLOWANEGO UWALNIANIA LEKÓW

Zainteresowanie układami pozajelitowego dostarczenia leków wynika ze stale rosnącej liczby leków, które nie mogą być podawane doustnie. Pomimo intensywnie prowadzonych badań nad alternatywnymi sposobami podawania substancji leczniczych (np. przezskórnym, wziewnym), największym problemem pozostaje ograniczona lub zróżnicowana przyswajalność leku aplikowanego w sposób inny niż doustnie. Wiele substancji leczniczych charakteryzuje wysoka aktywność i krótki czas półtrwania. W przypadku układów pozajelitowych, pozwalających na uwalnianie leku bezpośrednio w miejscu aplikacji,

jego dawka jest zredukowana, ograniczona też jest toksyczność układu. Typowe układy pozajelitowego dostarczenia leków są stosowane w leczeniu niektórych nowotworów (rak piersi lub prostaty), w lokalnej chemioterapii, terapii chorób oka lub w lokalnym leczeniu infekcji. Dostępne są różne postaci omawianych układów, np.: liposomy i micelle [60, 61], implanty [62], mikrocząstki [63], nanocząstki i nanokapsułki [64, 65]. Spośród wymienionych jedynie implanty i mikrocząstki mają znaczenie aplikacyjne [66, 67]. Prefabrykowane implanty, wytwarzane metodą wytłaczania, umieszcza się pod skórą za pomocą specjalnego urządzenia implantującego lub dużej igły. W przypadku niedegradowalnych układów (np. Vantas®, Viadur®) implanty należy usunąć po zakończeniu okresu uwalniania. Polimery tworzące materiały biodegradowalne degradują do związków metabolizowanych lub wydalanych przez organizm, zarówno w czasie uwalniania leku, jak i po jego zakończeniu. Przykładem takiego układu jest Zoladex® – stosowany w terapii nowotworów piersi i prostaty. Implant o długości 10 mm i średnicy 1 mm, wykonany z kopolimeru poli(laktyd-co-glikolid) (PLGA), jest wprowadzany raz na 28 dni. Implanty o mniejszych rozmiarach są używane w leczeniu chorób oczu [68]. Wady prefabrykowanych implantów wynikające ze sposobu ich wytwarzania, a także z procedury wprowadzania do ciała pacjenta, skłoniły do podjęcia próby opracowania układów alternatywnych, których wytwarzanie byłoby łatwe i niedrogi, a aplikacja w docelowym miejscu szybka i bezbolesna. Wstrzykiwalne i biodegradowalne układy formowane *in situ* w dużym stopniu spełniają wyżej wymienione wymagania [66, 67, 69]. Zaletami takich układów są: możliwość lokalnego dostarczenia substancji leczni-

czych, łatwa i nieinwazyjna aplikacja, ciągłe, utrzymujące się w wymaganym czasie stężenie leku, możliwość zaprojektowania procesu jego uwalniania, redukcja efektów ubocznych związanych z ogólnoustrojowym dostarczaniem leku oraz zwiększony komfort pacjenta.

Implanty formowane *in situ* w wyniku wytrącenia polimeru (separacji faz)

Koncepcja ISFI, polegająca na wprowadzeniu w wymagane miejsce roztworu polimeru zawierającego lek i utworzeniu implantu w wyniku wytrącenia polimeru, pojawiła się na początku lat dziewięćdziesiątych jako technologia Atrigel®, opracowana przez Dunn'a i współpr. [69–72]. Dostępne komercyjnie i stosowane klinicznie układy oparte na tej technologii przedstawiono w tabeli 1. Nierozpuszczalny w wodzie, biodegradowalny polimer, stanowiący tutaj nośnik składnika bioaktywnego, jest rozpuszczony w mieszającym się z wodą, biokompatybilnym rozpuszczalniku organicznym. Lek wprowadza się do roztworu polimeru bezpośrednio przed iniekcją, tak, by otrzymać możliwy do wstrzyknięcia roztwór lub dyspersję. Po aplikacji preparatu rozpuszczalnik dyfunduje do okolicznych tkanek, a wodne płyny fizjologiczne przenikają do roztworu, co prowadzi do wytrącenia polimeru i uformowania implantu w miejscu wstrzyknięcia. Lek – uwięziony w matrycy polimerowej podczas wytrącania – uwalnia się w wyniku dyfuzji lub/i degradacji implantu. W charakterze nośników leku stosuje się zwykle polimery biodegradowalne, takie jak: poli(α -hydroksykwas), polibezwodniki i poliortoestry. Do biodegradowalnych poliestrów alifatycznych, które uzyskały akceptację FDA, zalicza się poliglikolid (PGA),

T a b e l a 1. Układy dostarczania leków oparte na ISFI, dostępne komercyjnie lub w fazie badań klinicznych

T a b l e 1. Drug delivery systems based on ISFI, commercially available or under clinical studies

Nazwa handlowa	Skład układu	Lek/czas uwalniania	Wskazanie	Status produktu/Producent	Literatura
Atridox®	PDLLA, NMP	doxycyklina/21 dni	choroby przyzębia	akceptacja FDA 1998/Zila Inc. akceptacja MHRA* 2003 (UK)/Atrix Laboratories Ltd.	[73]
Atrisorb-D FreeFlow™	PLA, NMP	doxycyklina 4 %/7 dni	choroby przyzębia	akceptacja FDA 2000/Zila Inc.	[74]
Eligard®	PLGA, NMP	octan leuprolidu/ 6 miesięcy	rak prostaty	akceptacja FDA 2002/Sanofi-aventis	[75]
Lupron Depot™	PLGA, NMP	octan leuprolidu/ 6 miesięcy	rak prostaty, endometrioza	akceptacja FDA 1995/ AbbVie Inc.	[76]
Sandostatin® LAR	PLGA, NMP	octan oktreotydu/ 3 miesiące	akromegalia, nowotwory żołądka, trzustki, jelit i neuroendokrynne	akceptacja FDA 1998/Novartis Pharmaceuticals Corp. Akceptacja MHRA* 2007 (UK)/ Novartis Pharmaceuticals	[77]
POSIDUR™	octanoizomaślan sacharozu	bupiwakaina/3 dni	pooperacyjne stany bólowe	faza II i III badań klinicznych 2013/DURECT Corp.	[78]
Relday™	octanoizomaślan sacharozu	risperidon	schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa	faza I badań klinicznych 2012-2013/DURECT Corp., Zogenix Inc.	[79]

* Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, United Kingdom.

Tabela 2. Wybrane właściwości typowych rozpuszczalników organicznych wykorzystywanych w układach ISFI (na podstawie kart MSDS rozpuszczalników [88])

T a b l e 2. Selected properties of common organic solvents used in ISFI formulations (on the basis of Material Safety Data Sheets [88])

Rozpuszczalnik	Rozpuszczalność w wodzie	Gęstość (25 °C) g/cm ³	Temperatura topnienia, °C	LD ₅₀ , mg/kg
NMP	bez ograniczeń	1,028	-24	3914 ^{OR}
DMSO	bez ograniczeń	1,100	16–19	14 500 ^{OR}
2-Pirolidon	bez ograniczeń	brak danych	23–25	5000 ^{OR}
Triocetan gliceryny	61,2 g/L (20 °C)	1,160	3	3000 ^{OR}
Cytrynian trietylu	rozpuszczalność ograniczona	1,140	brak danych	5900 ^{OR}
Benzoesan etylu	rozpuszczalność ograniczona	1,045	-34	2100 ^{OR}
Alkohol benzylowy	33 g/L (20 °C)	1,045	-16– -13	1230 ^{OR}
PEG 300	bez ograniczeń	1,125	-15– -8	27 500 ^{OR}
PEG 400	bez ograniczeń	1,128	4–8	5000 ^{OR}
Glikol 1,2-propylenowy	bez ograniczeń	1,036	-60	20 000 ^{OR} , 22 500 ^{SR}
Eter tetrahydrofurfurylowy glikolu polietylenowego (glikofurol)	bez ograniczeń	1,090	brak danych	980 ^{OR}

LD₅₀ – dawka śmiertelna dla połowy badanej populacji, OR – doustnie, szczur; SR – podskórnie, szczur.

polilaktyd (PLA), PLGA oraz poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) [80, 81]. Znamioną cechą wymienionych polimerów jest ich hydrofobowy charakter (nierozpuszczalność w wodzie), pozwalający na wytrącenie polimeru i utworzenie implantu w warunkach fizjologicznych. ISFI zawierające PLGA były wykorzystywane jako układy dostarczania wielu różnych substancji bioaktywnych, począwszy od niewielkich hydrofilowych lub hydrofobowych cząsteczek, po duże cząsteczki białek lub peptydów. Przykładowymi substancjami bioaktywnymi, których uwalnianie badano są: octan leuprolidu [82], diltiazem [83], ludzki hormon wzrostu [84], octan busereliny [83], aspiryna [85], fenretynid [86] oraz risperidon [87].

Jak już wspomniano, w ISFI uwalniających substancje bioaktywne wykorzystuje się organiczne, biokompatybilne rozpuszczalniki, efektywnie rozpuszczające polimery oraz, przynajmniej częściowo (10 % mas.), rozpuszczające się w wodzie lub płynach fizjologicznych. Należą do nich *N*-metylo-2-pirolidon (NMP), dimetylosulfotlenek (DMSO), glikol propylenowy, eter tetrahydrofurfurylowy glikolu polietylenowego (glikofurol), triocetan gliceryny oraz poli(glikole etylenowe) o masach molowych 300–400 g/mol (PEG 300, PEG 400). Najczęściej używanym rozpuszczalnikiem jest NMP, ze względu na zdolność do dobrego rozpuszczania poli(α -hydroksykwasów). Stężenia polimeru w układach z NMP mieszczą się w przedziale 10–80 %. Właściwości najczęściej stosowanych w ISFI rozpuszczalników przedstawiono w tabeli 2. Ważną rolę w tworzeniu implantu *in situ* odgrywa lepkość zarówno rozpuszczalnika, jak i powstającego roztworu. Konieczne jest zachowanie końcowej lepkości ISFI na poziomie gwarantującym jego wstrzykiwalność. Lepkość roztworu tworzącego ISFI zależy od stężenia polimeru w roztworze, a także jego masy molowej. Duże stężenie roztworu polimeru ogranicza początkowe skoko-

we uwalnianie leku (ang. *burst release*) (o 40–50 %), lecz wadą takich roztworów jest duża lepkość, utrudniająca wstrzykiwanie. Inne czynniki wpływające na lepkość układu to rodzaj głównego rozpuszczalnika i, zastosowanego ewentualnie, rozpuszczalnika dodatkowego [89, 90].

Dynamika przemiany fazowej jest zjawiskiem złożonym i bezpośrednio zależnym od właściwości rozpuszczalnika. Kontakt płynów fizjologicznych z dobrze mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem (NMP, DMSO) skutkuje szybką przemianą fazową w roztworze polimeru. Zwykle, wytrącanie trwa od kilku sekund do kilku minut, a efektem jest utworzenie implantu o porowatej strukturze umożliwiającej szybkie początkowe uwalnianie leku [69, 91]. Im większe powinowactwo rozpuszczalnika do wody, tym większa szybkość przemiany fazowej. Układy takie są bardziej biokompatybilne dzięki hydrofilowemu charakterowi rozpuszczalnika. Rozpuszczalniki hydrofobowe (triocetan gliceryny, benzoesan etylu) warunkują powolną przemianę fazową, której czas trwania liczy się w godzinach lub nawet dobach. Powstający implant ma strukturę bardziej zwartą, z ograniczoną liczbą porów [92, 93], co wpływa na wolniejsze uwalnianie leku, jak również mniejsze początkowe skokowe jego uwalnianie.

Wiele badań wskazuje, że masa molowa polimeru w ISFI jest jednym z najbardziej istotnych czynników, od których zależy szybkość uwalniania substancji aktywnej oraz ilość uwalniana początkowo. W badaniach układu PLGA/NMP, zawierającego fluoresceinę jako substancję modelową, ze wzrostem masy molowej polimeru zwiększała się szybkość przemiany fazowej i szybkość uwalniania substancji aktywnej [94]. ISFI przygotowane z PLGA o mniejszej masie molowej (18 000, 30 000 g/mol) uwalniały fluoresceinę z mniejszą szybkością niż ISFI

oparte na PLGA o większej masie (50 000, 116 000 g/mol). Zjawisko to można tłumaczyć mniejszą szybkością separacji fazowej ISFI zawierających polimery o mniejszej masie molowej, co można przypisać ich większemu powinowactwu do wody. Sprzeczne wyniki uzyskano w badaniach ISFI na bazie PLGA uwalniających leki o masie molowej większej niż fluoresceiny, tj. octanu leuprolidru [95, 96]. Obserwowano większe początkowe skokowe uwalnianie leku w układzie zawierającym PLGA o masie molowej 34 000 g/mol niż w układach na bazie PLGA o masie zarówno mniejszej (12 000 g/mol), jak i większej (48 000 g/mol). W innych badaniach wykazano, że ISFI z udziałem PLGA o dużej masie molowej (48 000, 63 000 g/mol) wytrącają się szybciej, dzięki czemu większa ilość leku zostaje uwięziona w implancie. W tym przypadku kontrolowane uwalnianie leku następuje z mniejszą szybkością i obserwuje się mniejsze początkowe skokowe uwalnianie. Wpływ masy molowej polimeru na przemianę fazową ISFI jest wykorzystywany w celu modyfikowania wielkości początkowego skokowego uwalniania do poziomu optymalnego [94].

Różnica powinowactwa substancji aktywnej do układu rozpuszczalnik-woda i do układu rozpuszczalnik-polimer ma także duży wpływ na jej początkowe skokowe uwalnianie. Poprzez dobór rozpuszczalnika w układzie ISFI jest możliwa modyfikacja procesu uwalniania [90, 91, 97]. Zwiększenie hydrofobowości rozpuszczalnika w przypadku roztworów PLGA zmniejsza szybkość separacji fazowej i skutkuje bardziej równomiernym uwalnianiem. Typowe hydrofobowe rozpuszczalniki wykorzystywane w ISFI to, oprócz wymienionych już wcześniej, benzoesan benzylu, alkohol benzylowy i cytrynian trietylu. W mieszaninie NMP/trioctan gliceryny pierwszy z rozpuszczalników dyfunduje szybciej, co powoduje wytrącenie polimeru w zewnętrznej części implantu i uwięzienie bardziej hydrofobowego trioctanu gliceryny w jego wnętrzu, co spowalnia wymianę cieczy i uwalnianie leku [97].

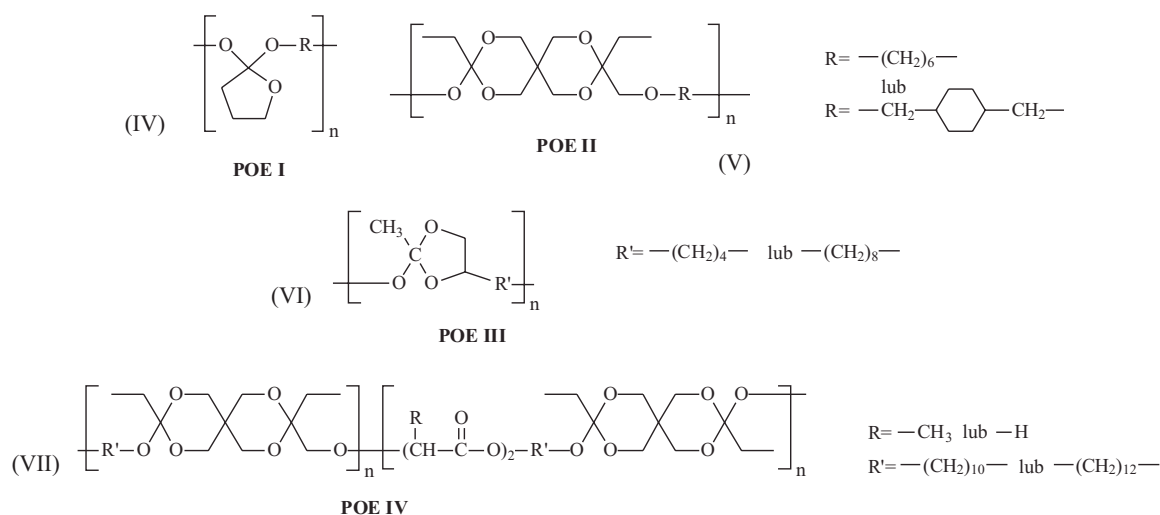
Układy wykorzystujące separację fazową do utworzenia implantu można również otrzymać na bazie biodegradowalnych nośników niepolimerowych. Przykładem jest nierozpuszczalny w wodzie i wykazujący dużą lepkość (100 000 mPa · s) octanoizomaślan sacharozy (SAIB), wytwarzany w wyniku estryfikacji sacharozy bezwodnikami octowym i izomasłowym [98]. Zmniejszenie lepkości (50 do 200 mPa · s) i otrzymanie wstrzykiwalnego żelu można uzyskać w wyniku dodania niewielkich ilości trioctanu gliceryny lub NMP (15–35 %). Po wstrzyknięciu i oddyfundowaniu rozpuszczalnika tworzy się kleista matryca. Zaletami tego układu są niski koszt surowca w porównaniu z kosztem PLGA oraz łatwość produkcji. Wadą natomiast jest znaczne początkowe skokowe uwalnianie leku, spowodowane wydłużonym czasem między wstrzyknięciem a utworzeniem implantu [99]. Układ SAIB, opatentowany przez Southern Biosystems i licencjonowany przez DURECT pod nazwą handlową SABER™ SABER®-Bupivacaine (POSI-

DUR™), opracowano w celu miejscowego leczenia bólu pooperacyjnego (tabela 1). Wstrzykiwany podczas zabiegu operacyjnego w sposób kontrolowany uwalnia bupivakainę, co zapewnia stałe lokalne znieczulenie w ciągu 3 dni. Opracowano również układ ISFI łączący SAIB z PLA regulujący uwalnianie risperidonu [100]. Preparat wykorzystano w produkcie handlowym o nazwie Rel-day™ przeznaczonym do kontrolowanego uwalniania tego leku.

Głównym problemem związanym z zastosowaniem ISFI wykorzystujących separację polimeru do utworzenia implantu jest możliwość wystąpienia niepożądanego, lokalnego podrażnienia, wywołanego przez użyte rozpuszczalniki organiczne oraz opóźnienie między wstrzyknięciem roztworu, a uformowaniem stałego implantu. Badania biokompatybilności roztworów NMP/PLGA i DMSO/PLGA u małp nie wykazały ostrej toksyczności, a reakcja tkanek jest taka, jak w odpowiedzi na kontakt z innymi polimerami biodegradowalnymi [101]. Inne badania, prowadzone na szczurach, wykazały potencjalną ostrą toksyczność w przypadku NMP, DMSO, alkoholu benzylowego, cytrynianu trietylu oraz ich roztworów PLGA lub PLA [102]. Kolejnym ważnym zagadnieniem jest stabilność leków i nośnika polimerowego, głównie PLGA, w układach ISFI. Zaobserwowano, że szybkość degradacji PLGA zwiększa się ze wzrostem temperatury przechowywania i udziałem wody w rozpuszczalnikach. W związku z tym zaleca się przechowywanie roztworów polimerowych w temperaturze 4 °C i wprowadzanie substancji aktywnych do roztworu bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Niektóre substancje aktywne, np. białka, mogą ulegać denaturacji w stosowanym w ISFI rozpuszczalniku organicznym. Podjęto więc próbę rozproszenia roztworu polimeru zawierającego lek w drugiej fazie ciekłej, którą stanowił olej arachidowy [83, 102, 103]. Po wstrzyknięciu roztworu, w kontakcie z wodnymi płynami fizjologicznymi następuje wytrącenie polimeru i utworzenie mikrocząstek. Lepkość układów formujących mikrocząstki *in situ* (ISM, ang. *in situ forming microparticles*) jest uzależniona od lepkości fazy rozpraszającej. W porównaniu z ISFI, w układach ISM wykorzystuje się roztwory polimerów o większych stężeniach. Ponadto, układy ISM charakteryzują się mniejszym początkowym uwalnianiem [102, 103] i mniejszą toksycznością [101], natomiast główną ich wadą jest stosunkowo mała stabilność emulsji.

Pasty termoplastyczne

Układy polimerowe zwane pastami termoplastycznymi opierają się na polimerach o niewielkiej masie molowej, charakteryzujących się relatywnie niską temperaturą zeszklenia i temperaturą topnienia w przedziale 25–65 °C. Układy takie mogą być wstrzykiwane w postaci ciekłej, po uprzednim ich ogrzaniu powyżej temperatury topnienia lub zeszklenia. W organizmie zestalają się po ochłodzeniu do temperatury ciała i tworzą półstały



implant o przedłużonym czasie uwalniania leku. Graniczna liczba lepkościowa tych polimerów, mierzona w temp. 25 °C, powinna się mieścić w przedziale 0,05–0,8 dL/g. Układy o granicznej liczbie lepkościowej mniejszej niż 0,05 dL/g nie wykazują przedłużonego czasu uwalniania leku, a układy o granicznej liczbie lepkościowej przekraczającej 0,8 dL/g są zbyt lepkie, co uniemożliwia ich wstrzyknięcie [104]. Wstrzykiwane polimery o temp. 37–65 °C zachowują się jak lepkie cieczy i łatwo płyną pod obciążeniem. Leki wprowadza się do stopionego polimeru na drodze prostego mieszania, bez konieczności użycia rozpuszczalników organicznych, co stanowi ogromną zaletę takiego układu. Do otrzymywania polimerów typu biodegradowalnych past termoplastycznych wykorzystywano monomery, takie jak: glikolid, laktydy, ε-kaprolakton, węgiel trimetylenu, dioksanon oraz ortoestry [105–108]. Niektóre z polimerów proponowanych do zastosowania jako pasty termoplastyczne, mają wysokie wartości temperatury przemian fazowych, więc wstrzyknięcie jest możliwe po ogrzaniu ich powyżej 60 °C. Wprowadzenie materiału o tak wysokiej temperaturze powoduje nekrozę sąsiadującej tkanki i otoczenie implantu tkanką włóknistą, spowalniającą dyfuzję leku. Aby uniknąć takich problemów opracowano biodegradowalne półstałe hydrofobowe poliortoestry [POE, wzory (IV)–(VII)] [109]. Spośród opisanych czterech generacji poliortoestrów, głównie POE trzeciej i czwartej generacji badano pod kątem wykorzystania ich jako wstrzykiwalne implanty. Stwierdzono, że POE o małej masie molowej, charakteryzujące się temperaturą mięknienia z przedziału 35–45 °C, są biokompatybilne w organizmach ludzkich i zwierzęcych [110]. Poliortoestry przeważnie ulegają degradacji i erozji powierzchniowej, co determinuje, w badaniach *in vitro*, liniowe uwalnianie modelowej proteiny. W zależności od struktury polimeru, czas uwalniania leku można zmieniać od kilku dni do kilku tygodni. Mimo, że POE w badaniach przedklinicznych wykazał dobrą biokompatybilność należy przeprowadzić pełną ocenę jego biodegradowalności i toksyczności. Jak dotąd opisanego rozwiązania nie zastosowano do stosowania pozajelitowego.

Ostatnio zaproponowano użycie poli(węglanu trimetylenu) (PTMC) i kopolimeru laktydu z ε-kaprolaktonem, o niewielkich masach molowych (500–2000 g/mol), w charakterze potencjalnych ISFI typu past termoplastycznych [111]. Zsyntezowane polimery wykazywały temperaturę zeszczenia z przedziału od -60 do -29 °C, a w temp. 25 °C miały postać cieczy o różnej lepkości, możliwą do wprowadzenia w miejsce docelowe za pomocą strzykawki. Autorzy sugerują, że PTMC ($\bar{M}_n = 500–2000$ g/mol) można wykorzystać jako wstrzykiwalny nośnik leków niestabilnych w środowisku kwaśnym.

PODSUMOWANIE

Dokonany przegląd obejmuje jedynie część doniesień literaturowych dotyczących polimerowych implantów formowanych *in situ*. Zaprezentowano implanty wstrzykiwalne jako rusztowania tkanek, formowane *in situ* w wyniku polireakcji z udziałem grup izocyjanianowych lub polimeryzacji rodnikowej oligomerów i monomerów, inicjowanej głównie układami redoks, a niekiedy promieniowaniem UV-VIS. Implanty wstrzykiwalne mogą być formowane i wykorzystywane jako matryce zapewniające kontrolowane uwalnianie leku. Układy takie powstają zwykle w wyniku procesów fizycznych (separacji faz) z zastosowaniem polimerów biodegradowalnych. Ze względu na możliwość wykorzystania metod chirurgii mało inwazyjnej do aplikacji tych materiałów w pożądanym miejscu organizmu, należy oczekiwać, że znaczenie implantów polimerowych formowanych *in situ* w ciągu następnych lat będzie stale rosło.

LITERATURA

- [1] <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/investigationaldeviceexemptionide/ucm046698.htm> (akces 17.01.2014)
- [2] Kempe S., Mäder K.: *J. Control. Release* **2012**, 161, 668. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.04.016>
- [3] Kretlow J.D., Klouda L., Mikos A.G.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, 59, 263. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2007.03.013>

- [4] Hou Q., De Bank P.A., Shakesheff K.M.: *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 1915. <http://dx.doi.org/10.1039/b401791a>
- [5] Hatefi A., Amsden B.: *J. Control. Release* **2002**, *80*, 9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(02\)00008-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00008-1)
- [6] Shalaby S.W., Salz U.: "Polymers for dental and orthopedic applications", CRC Press, Boca Raton 2007, str. 13–67.
- [7] Moszner R., Salz U.: *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 535. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6700\(01\)00005-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6700(01)00005-3)
- [8] Łukaszczyk J.: *Polimery* **2004**, *49*, 79.
- [9] Lewis G.: *J. Biomed. Mater. Res., Part B* **2006**, *76B*, 456. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.30398>
- [10] Lewis G.: *J. Biomed. Mater. Res., Part B* **2008**, *84B*, 301. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.30873>
- [11] Lewis G.: *J. Biomed. Mater. Res., Part B* **2011**, *98B*, 171. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.31835>
- [12] Łukaszczyk J., Śmiga-Matuszowicz M.: *Polimery* **2010**, *55*, 83.
- [13] Domb A.J., Manor N., Elmalak O.: *Biomaterials* **1996**, *17*, 411. [http://dx.doi.org/10.1016/0142-9612\(96\)89657-8](http://dx.doi.org/10.1016/0142-9612(96)89657-8)
- [14] Skrobot J., El Fray M.: *Polimery* **2010**, *55*, 267.
- [15] Temenoff J.S., Mikos A.G.: *Biomaterials* **2000**, *21*, 2405. [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00108-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00108-3)
- [16] "Biofunctionality and biocompatibility" (red. Williams D.F.), Materials Science and Technology, tom 14, VCH, Weinheim 1992.
- [17] Ludskog J.: *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.* **1972**, *9*, 1.
- [18] Karageorgiou V., Kaplan D.: *Biomaterials* **2005**, *26*, 5474. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.02.002>
- [19] Santos M.L., Reis R.L.: *Macromol. Biosci.* **2010**, *10*, 12. <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.200900107>
- [20] Li X., Wang L., Fan Y., Feng Q., Cui F.Z., Watari F.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2013**, *101A*, 2424. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.34539>
- [21] Goonoo N., Bhaw-Luximon A., Bowlin G.L., Jhurria D.: *Polym. Int.* **2013**, *62*, 523. <http://dx.doi.org/10.1002/pi.4474>
- [22] Vo T.N., Kasper F.K., Mikos A.G.: *Adv. Drug Delivery Rev.* **2012**, *64*, 1292. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.01.016>
- [23] Reis R.L., San Roman J.: "Biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine", CRC Press, Boca Raton 2005.
- [24] *Pat. USA* 2003/0 161 858 A1 (2003).
- [25] *Pat. USA* 7 964 207 B2 (2011).
- [26] Nilsson M., Wang J.-S., Wielanek L., Tanner K.E., Lidgren L.: *J. Bone Joint Surg.* **2004**, *86-B*, 120. [http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.86B1.14040\\$2.00](http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.86B1.14040$2.00)
- [27] <http://www.bonesupport.com/cerament/cerament.html> (akces 20.01.2014)
- [28] <http://www.klsmartin.com> (akces 20.01.2014)
- [29] Fedak P.W.M., Kieser T.M., Maitland A.M. i in.: *Ann. Thorac. Surg.* **2011**, *92*, 1444. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.014>
- [30] Fedak P.W.M., Kolb E., Borsato G. i in.: *Ann. Thorac. Surg.* **2010**, *90*, 979. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.009>
- [31] Bonzani I.C., Adhikari R., Houshyar S., Mayadunne R., Gunatillake P., Stevens M.M.: *Biomaterials* **2007**, *28*, 423. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.08.026>
- [32] Adhikari R., Gunatillake P., Griffiths I., Tatai L., Wickramaratna M., Houshyar S. i in.: *Biomaterials* **2008**, *29*, 3762. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.06.021>
- [33] *Pat. USA* 08 343 472 (2013).
- [34] *Pat. USA* 08 529 880 (2013).
- [35] Hafeman A.E., Li B., Yoshii T., Zienkiewicz K., Davidson J.M., Guelcher S.A.: *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2387. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-008-9618-z>
- [36] Adhikari R., Danon S.J., Bean P., Le T., Gunatillake P. i in.: *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **2010**, *21*, 1081. <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-009-3955-2>
- [37] Peroglio M., Gremillard L., Eglin D. i in.: *Acta Biomater.* **2010**, *6*, 3808. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.03.018>
- [38] Adolph E.J., Hafeman A.E., Davidson J.M. i in.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2012**, *100A*, 450. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.33266>
- [39] Timmer M.D., Shin H., Horch R.A. i in.: *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1026. <http://dx.doi.org/10.1021/bm0300150>
- [40] Wang M.O., Etheridge J.M., Thompson J.A. i in.: *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 1321. <http://dx.doi.org/10.1021/bm301962f>
- [41] Peter S.J., Kim P., Yasko A.W. i in.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **1999**, *44A*, 314. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(19990305\)44:3%3C314::AID-JBM10%3E3.3.CO;2-N](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(19990305)44:3%3C314::AID-JBM10%3E3.3.CO;2-N)
- [42] He S., Timmer M.D., Yaszemski M.J. i in.: *Polymer* **2001**, *42*, 1251. [http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00479-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00479-1)
- [43] Timmer M.D., Ambrose C.G., Mikos A.G.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2003**, *66A*, 811. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.10011>
- [44] Fisher J.P., Holland T.A., Dean D., Mikos A.G.: *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1335. <http://dx.doi.org/10.1021/bm0300296>
- [45] Lee K.-W., Wang S., Yaszemski M.J., Lu L.: *Biomaterials* **2008**, *29*, 2839. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.03.030>
- [46] Cai Z.-Y., Yang D.-A., Zhang N., Ji C.-G., Zhu L., Zhang T.: *Acta Biomater.* **2009**, *5*, 628. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2008.09.016>
- [47] Sitharaman B., Shi X., Walboomers X.F. i in.: *Bone* **2008**, *43*, 362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.04.013>
- [48] Horch R.A., Shahid N., Mistry A.S. i in.: *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 1990. <http://dx.doi.org/10.1021/bm049768s>
- [49] Kim C.W., Talac R., Lu L. i in.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2008**, *85A*, 1114. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.31633>
- [50] Mitha M.K., Jayabalan M.: *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **2009**, *20*, S203. <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-008-3518-y>
- [51] Cai L., Wang S.: *Biomaterials* **2010**, *31*, 7423. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.06.028>
- [52] Cai L., Wang K., Wang S.: *Biomaterials* **2010**, *31*, 4457. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.02.020>
- [53] Wang K., Cai L., Wang S.: *Polymer* **2011**, *52*, 2827. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2011.04.048>
- [54] Hacker M.C., Haesslein A., Ueda H. i in.: *J. Biomed. Mater. Res.* **2009**, *88A*, 976. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.31942>
- [55] Ueda H., Hacker M.C., Haesslein A. i in.: *J. Biomed. Mater. Res.* **2007**, *83A*, 656. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.31226>
- [56] Haesslein A., Ueda H., Hacker M., Jo S., Ammon D. i in.: *J. Control. Release* **2006**, *114*, 251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.05.024>
- [57] Haesslein A., Hacker M., Mikos A.: *Acta Biomater.* **2008**, *4*, 1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2007.08.011>
- [58] Haesslein A., Hacker M., Ueda H. i in.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* **2009**, *20*, 49. <http://dx.doi.org/10.1163/156856208X393491>
- [59] Jakubiak J., Rabek J.F.: „Stosowana fotochemia polimerów”, w pracy zbiorowej „Fotochemia Polimerów. Teoria i zastosowanie” (red. Pączkowski J.), Wydawnictwo Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń 2003.

- [60] Allen T.M., Cullis P.R.: *Adv. Drug Delivery Rev.* **2013**, 65, 36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.037>
- [61] Bochet A., Fattal E.: *J. Control. Release* **2012**, 161, 628. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.019>
- [62] Jelonek K., Kasperczyk J.: *Polimery* **2013**, 58, 858. <http://dx.doi.org/10.14314/polimery.2013.858>
- [63] Sinha V.R., Trehan A.: *J. Control. Release* **2003**, 90, 261. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00194-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00194-9)
- [64] Couvreur P.: *Adv. Drug Delivery Rev.* **2013**, 65, 21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.010>
- [65] Brigger I., Dubernet C., Couvreur P.: *Adv. Drug Delivery Rev.* **2012**, 64, 24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.006>
- [66] Rhee Y.S., Park C.M., DeLuca P.P., Mansour H.M.: *Pharm. Tech.* **2010**, 1 Nov., s6.
- [67] Thakur R.R.S., McMillan H.L., Jones D.S.: *J. Control. Release* **2014**, 176, 8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.020>
- [68] Thrimawithana T.R., Young S., Bunt C.R. i in.: *Drug Discovery Today* **2011**, 16, 270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2010.12.004>
- [69] Packhaeuser C.B., Schnieders J., Oster C.G., Kissel T.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, 58, 445. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.003>
- [70] Agarwal P., Rupenthal I.D.: *Drug Discovery Today* **2013**, 18, 337. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2013.01.013>
- [71] *Pat. USA* 4 938 763 (1990).
- [72] Dunn R.L.: *Drugs Pharma. Sci.* **2003**, 126, 674.
- [73] Stoller N.H., Johnson L.R., Trapnell S., Harrold C.Q., Garret S.: *J. Periodontol.* **1998**, 69, 1085. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.1998.69.10.1085>
- [74] <http://www.zila.com/atrisorb/> (akces: 20.01.2014)
- [75] Sartor O.: *Urology* **2003**, 61, 25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02396-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02396-8)
- [76] <http://www.abbvie.com/products/home.html> (akces: 20.01.2014)
- [77] James R.A., Connel M.M.C., Roberts G.A. i in.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, 87, 4554. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2001-012012>
- [78] http://www.durect.com/wt/durect/page_name/postop (akces: 20.01.2014)
- [79] Lu Y., Yu Y., Tang X.: *J. Pharm. Sci.* **2007**, 96, 3252. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21091>
- [80] Zhang Y., Chan H.F., Leong K.W.: *Adv. Drug Delivery Rev.* **2013**, 65, 104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.10.003>
- [81] Jelonek K., Kasperczyk J.: *Polimery* **2013**, 58, 654. <http://dx.doi.org/10.14314/polimery.2013.654>
- [82] Zare M., Mobedi H., Barzin J. i in.: *J. App. Polym. Sci.* **2008**, 107, 3781. <http://dx.doi.org/10.1002/app.27520>
- [83] Kranz H., Bodmeier R.: *Int. J. Pharmacol.* **2007**, 332, 107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.033>
- [84] Brodbeck K.J., Pushpala S., McHugh A.J.: *Pharm. Res.* **1999**, 16, 1825. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1018943107688>
- [85] Tang Y., Singh J.: *Int. J. Pharmacol.* **2008**, 357, 119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.01.053>
- [86] Wischke C., Zhang S., Mittal S., Schwendeman S.P.: *Pharm. Res.* **2010**, 27, 2063. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-010-0202-y>
- [87] Dong S., Wang S., Zheng C., Liang W., Huang Y.: *Soft Matter*. **2011**, 7, 5873. <http://dx.doi.org/10.1039/c1sm05310h>
- [88] www.sigmaaldrich.com (akces 21.01.2014).
- [89] Algin Yapar E., Ari N., Baykara T.: *Turk. J. Pharm. Sci.* **2010**, 7, 9.
- [90] Liu H., Venkatraman S.S.: *J. Pharm. Sci.* **2012**, 101, 1783. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.23065>
- [91] Graham P.D.D., Brodbeck K.J., McHugh A.J.: *J. Control. Release* **1999**, 58, 233. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00158-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00158-8)
- [92] McHugh A.J.: *J. Control. Release* **2005**, 109, 211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.09.038>
- [93] Raman C., McHugh A.J.: *J. Control. Release* **2005**, 102, 145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.09.022>
- [94] Patel R.B., Carlson A.N., Solorio L., Exner A.A.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2010**, 94A, 456. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.32724>
- [95] Astaneh R., Erfan M., Moghimi H., Mobedi H.: *J. Pharm. Sci.* **2009**, 98, 135. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.21415>
- [96] Eliaz R.E., Kost J.: *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, 50, 388. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(20000605\)50:3%3C388::AID-JBM13%3E3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(20000605)50:3%3C388::AID-JBM13%3E3.0.CO;2-F)
- [97] Liu Q., Zhang H., Zhou G. i in.: *Int. J. Pharm.* **2010**, 397, 122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.015>
- [98] Lee J., Jallo G.I., Penno M.B. i in.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2006**, 215, 64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2006.02.009>
- [99] Lin X., Yang S., Jinxiang G. i in.: *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2012**, 23, 443. <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-011-4521-2>
- [100] Lu Y., Tang X., Cui Y. i in.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, 68, 422. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.05.016>
- [101] Royals M.A., Fujita S.M., Yewey G.L. i in.: *J. Biomed. Mater. Res.* **1999**, 45, 231. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(19990605\)45:3%3C231::AID-JBM11%3E3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(19990605)45:3%3C231::AID-JBM11%3E3.0.CO;2-H)
- [102] Kranz H., Brazeau G.A., Napaporn J. i in.: *Int. J. Pharm.* **2001**, 212, 11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00568-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00568-8)
- [103] Kranz H., Bodmeier R.: *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, 34, 164. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2008.03.004>
- [104] Chitkara D., Shikanov A., Kumar N., Domb A.J.: *Macromol. Biosci.* **2006**, 6, 977. <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.200600129>
- [105] Amsden B., Hatefi A., Knight D., Bravo-Grimaldo E.: *Biomacromolecules* **2004**, 5, 637. <http://dx.doi.org/10.1021/bm034457n>
- [106] Dordunoo S.K., Oktaba A.M.C., Hunter W. i in.: *J. Control. Release* **1997**, 44, 87. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(96\)01510-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(96)01510-6)
- [107] Einmahl S., Behar-Cohen F., Tabatabay C. i in.: *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, 50, 566. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(20000615\)50:4%3C566::AID-JBM12%3E3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(20000615)50:4%3C566::AID-JBM12%3E3.0.CO;2-M)
- [108] Tomkins A., Kontopoulou M., Amsden B.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* **2005**, 16, 1009. <http://dx.doi.org/10.1163/1568562054414694>
- [109] Heller J., Barr J., Ng S.Y. i in.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2000**, 50, 121. [http://dx.doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00085-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00085-0)
- [110] Einmahl S., Capancioni S., Schwach-Abdellaoui K. i in.: *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 53, 45. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00220-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00220-4)
- [111] Lopez A., Persson C., Hilborn J., Rojas R.: *Polym. Adv. Tech.* **2013**, 24, 15. <http://dx.doi.org/10.1002/pat.3042>