

VOLBA BIOKOMPATIBILNÍHO POLYMERU: FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI JAKO KLÍČOVÝ FAKTOR K ÚVAZE

MARTIN HRUBÝ a JIŘÍ PÁNEK

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6
mhruby@centrum.cz

Došlo 9.5.18, přijato 30.5.18.

Klíčová slova: biokompatibilní polymer, roztokové chování, termoresponsivita, dopravní systémy pro léčiva

Obsah

1. Úvod
2. Roztokové chování biokompatibilních polymerů ve vodném prostředí
3. Použití v nosičových systémech pro léčiva
4. Závěr

1. Úvod

Vodorozpustné neiontové biokompatibilní polymery jsou důležitou třídou materiálů pro systémy pro doručování léčiv, nukleových kyselin, proteinů a radionuklidů. Jsou důležitými konstrukčními materiály pro přípravu rozpustných polymerních nosičů, micel, liposomů, (polymerem pokrytých) nanočástic a polyplexů^{1–4}.

Nejdůležitějším použitím těchto polymerů je zajistit nebo zvýšit rozpustnost takových systémů ve vodném prostředí, zabudovat cílicí skupiny nebo reagovat na vnější stimuly (např. změnu pH nebo teploty) a zlepšit biokompatibilitu/neimunogenitu celého systému (což může být rozhodující pro dopravu proteinů z jiných druhů organismů, které jsou v zásadě imunogenní). I když je pojem „biokompatibilita“ dobře definován, je často používán v tom významu, že podávaný systém je tělem přijímán bez problémů (tj. nevyvolává imunitní odpověď). V případě hydrofilních ve vodě rozpustných polymerů používaných pro dopravní systémy pro léčiva, nukleové kyseliny, proteiny a radionuklidy je obecně uznáno, že polymer je biokompatibilní a vhodný pro tyto aplikace, pokud neinteraguje s krevními proteiny (zejména opsoniny), čímž je „neviditelný“ pro makrofágy a další buňky retikuloendotelového systému (RES)⁵. Tento efekt je obecně posílen odstraněním skupin působících jako donory vodíkových vazeb z takovýchto hydrofilních polymerů.

Kromě toho také polymery pro takové aplikace musí plnit i další funkce, jako je začlenění cílicích skupin a lin-

kerů pro konjugaci aktivních složek a umožnit konstrukci definovaných komplexních architektur, jako jsou rozvětvené a hvězdicovité polymery, které jsou pomaleji vylučovány než jejich lineární analoga. V případě inteligentních systémů také tyto polymery typicky zajišťují reakci na vnější podněty (např. změny teploty, pH, redoxpotenciálu)^{6,7}.

Biokompatibilní hydrofilní polymery, které mají molární hmotnost pod renálním prahem (přibližně 45 kDa pro polymethakrylamidy⁸; renální práh je funkcí hydrodynamického průměru, konformační pružnosti a tvaru) se rychle vylučují ledvinami, zatímco polymery s vyšší molární hmotností mají delší cirkulační časy a jsou pomalu eliminovány hlavně hepatobiliární cestou. Polymery pro použití v systémech s dlouhou cirkulací v krevním řečišti by proto měly mít vysokou molární hmotnost, ale měly by být postupně přiměřenou rychlostí biologicky odbouratelné, aby bylo umožněno odstranění jejich menších fragmentů z organismu po splnění účelu a tím se zabránilo dlouhodobé akumulaci v organismu. Nedegradovatelné polymery by měly být podávány pouze s molárními hmotnostmi pod renálním prahem, aby se zabránilo akumulaci a toxickým vedlejším účinkům.

Volba vhodného polymeru pro přizpůsobení systému konkrétnímu použití je tedy multikriteriální úkol zahrnující otázky syntetické, fyzikálně chemické, biologické a legislativní (např. schválení regulačním úřadem nebo patentový status). Volba polymeru je také často ovlivněna zájmem a zkušenostmi příslušného výzkumného pracovníka.

Existují tři hlavní třídy hydrofilních biokompatibilních polymerů, které jsou předmětem výzkumu pro konstrukci nosičových systémů pro léčiva: přírodní, syntetické a hybridní, kombinující přírodní a syntetické polymery⁵.

Přírodní polymery, jako je dextran, kyselina hyaluronová nebo dextrin, mají obvykle lepší enzymatickou biologickou rozložitelnost než syntetické polymery, ačkoliv např. syntetické polyesterly také vykazují enzymatickou biodegradabilitu.

Syntetické polymery se mohou spoléhat na nastavitelnou hydrolytickou nebo reduktivní biodegradabilitu (např. redukci disulfidových vazeb), která produkuje mnohem nižší individuální heterogenitu v biodegradaci rychlosti (enzymatická aktivita se může velmi silně měnit). Navíc syntetické polymery mají širší syntetické možnosti pro konstrukci složitějších definovaných architektur s nižšími dávkovými rozdíly a mohou být syntetizovány neimunogenně bez kontaminace potenciálně imunogenními bílkovinami, které mohou být přítomny v přírodních polymezech.

2. Roztokové chování biokompatibilních polymerů ve vodném prostředí

Pokud uvažujeme praktické biomedicínální využití syntetických polymerů, jejich roztokové chování ve vodném prostředí je rozhodující vlastností, protože solvatace polymerních řetězců do velké míry odpovídá za citlivost polymeru na vnější podněty, na změnu teploty atp.^{6,7} Roztokové chování se rovněž projeví při interakcích s biomolekulami, jako jsou proteiny nebo nukleové kyseliny: hydrodynamický poloměr makromolekuly určuje biodistribuci polymeru v organismu stejně jako jeho rychlost vylučování^{9,10}.

Konformace polymerního řetězce, kterou zaujímá v roztoku, závisí na mnoha parametrech. Obecně vede souhra interakcí polymer-polymer, polymer-rozpouštědlo a rozpouštědlo-rozpouštědlo k třem možným situacím:

- i) Botnění polymerního klubka v případě, kdy převažuje interakce polymer-rozpouštědlo; celkový rozměr klubka v roztoku je větší než pro ideální Gaussovský řetězec (řetězec v θ -stavu); taková rozpouštědla jsou běžně označována jako termodynamicky dobrá.
- ii) Smrštění polymeru v případě dominantní interakce polymer-polymer; celkový rozměr klubka v roztoku je menší než pro ideální Gaussovský řetězec; takové rozpouštědlo je obvykle označováno jako termodynamicky špatné a s pokračujícím se zhoršováním termodynamické kvality rozpouštědla obvykle nastává přechod klubko-globule, který může být následován makrofázovou separací (precipitací).
- iii) Polymer zaujímá konformaci Gaussovského klubka; takové rozpouštědlo se obvykle definuje jako θ -rozpouštědlo.

Protože všechny tři interakce závisí na teplotě, termodynamická kvalita rozpouštědla může být teplotou ovlivněna, což znamená, že se nerozpustný polymer může stát rozpustným při zahřívání nebo ochlazení. V organických rozpouštědlech rozpustnost polymerů při zvyšování teploty obvykle roste a ve fázových diagramech takových systémů existuje tzv. horní kritická rozpouštěcí teplota (upper critical solution temperature – UCST)¹¹. Pro vodorozpustné polymery je situace jiná, protože svou roli hrají rovněž hydrofilní a hydrofobní interakce a tvorba vodíkových můstků. Na rozdíl od organických rozpouštědel je ohřev vodných roztoků některých polymerů doprovázen precipitací polymeru díky jeho entropicky řízené dehydrataci; pro rozpuštění polymeru je pak třeba rozpouštědlo ochladit a ve fázovém digramu se tento jev projeví jako dolní kritická rozpouštěcí teplota (lower critical solution temperature – LCST)^{12–14}. V některých případech UCST a LCST ve fázovém diagramu polymeru koexistují, zejména u tzv. „schizofrenních“ systémů, kombinujících bloky s UCST s bloky s LCST^{15,16}. Molární hmotnost polymeru může hodnotu obecně kritické rozpouštěcí teploty¹¹ (critical solution temperature, CST) ovlivnit, a proto jsou polymery klasifikovány podle jejich chování v závislosti na molární hmotnosti. Pro polymery typu I klesá LCST s rostoucí molární hmotností polymeru, pro polymery typu

II je hodnota LCST nezávislá na molární hmotnosti polymeru a pro polymery typu III vykazují hodnotu LCST nemonotonní chování.

Pokud uvažujeme biomedicínální aplikace, rozpustnost polymeru má mimořádný význam pro jeho „zneviditelnění“ v organismu. Čím více jsou polymerní řetězce hydratovány a čím neutrálnější mají celkový náboj, tím méně se na ně váží krevní proteiny způsobující opsonizaci (termín opsoniny obecně znamená proteiny, např. protilátky, urychlující fagocytózu poté, co jsou adsorbovány na cizorodou entitu) a tím menší je jejich vychytávání v játrech, protože opsoninové proteiny se přednostně adsorbují na částicích s hydrofobními a nabitými skupinami.

Poly[*N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamid] (PHPMA) je známý polymer široce využívaný v systémech pro cílenou dopravu a uvolňování léčiv. Jeho rozpustnost a obecné roztokové vlastnosti byly popsány již před více než 40 lety¹⁷; renální práh kopolymerů PHPMA je kolem 30 až 45 kDa (cit.⁸). PHPMA je silně hydrofilní polymer, který je rozpustný ve vodě a nevykazuje žádné známky precipitace při chlazení nebo ohřevu¹⁷. Kvalita rozpouštědla s rostoucí teplotou obecně klesá. Dalo by se očekávat, že θ -teplota a teplota LCST budou pro vodné roztoky PHPMA značně vyšší než bod varu vody, avšak pokud je nám známo, přímé experimentální důkazy o existenci LCST a θ -teploty nebyly pro polymer PHPMA dosud publikovány.

Roztokové vlastnosti dalšího polymeru, poly(*N*-vinylpyrrolidonu) (PVP), jsou velmi podobné vlastnostem PHPMA; v širokém rozmezí teplot dosud nebyla pozorována makrofázová separace PVP ve vodě. Pro tento polymer byly provedeny přímé experimenty měřící změnu teploty zákalu (cloud point temperature – CPT) v roztocích PVP s přídavkem soli¹⁸ nebo fenolických látek¹⁹, které snižují CPT pod bod varu vody, a za těchto podmínek byla nalezena LCST závisící na CPT jako funkce objemové frakce PVP. Spočtená hodnota θ -teploty činí 130 °C.

Poly(ethylenoxid) (PEO) je hydrofilní polymer, který má poněkud neobvyklé roztokové vlastnosti^{20–23}. PEO ve vodě vykazuje jak UCST, tak LCST, v tzv. uzavřené křivce koexistence (closed loop coexistence) a v mnoha pracích byla popsána jeho agregace do volných/nekompaktních agregátů (klastrů)^{21–24}. Pokud jsou tyto klastry odstraněny z roztoku filtrací, vznikají znovu již po několika hodinách, ale zvýšením teploty roztoku lze jejich výskyt zcela eliminovat. Vznik klastrů je modulován vodíkovými vazbami mezi polymerními řetězci a vodou a pomocí efektů konců řetězce (chain-end effects).

Jedním z nejstudovanějších homopolymerů ohledně roztokového chování je poly(*N*-isopropylakrylamid), označovaný jako PNIPAM^{14,25–27}. PNIPAM má dobře definovanou LCST v oblasti 27–32 °C a je polymerem typu II, jehož hodnota LCST pouze v zanedbatelné míře závisí na molární hmotnosti. V mnoha pracích bylo ukázáno, že při nízkých koncentracích nevytváří PNIPAM pod CPT intermolekulární agregáty, zatímco ve vysokých koncentracích polymeru tyto agregáty vznikají²⁶. Překvapivě při zvýšení teploty do blízkosti CPT homopolymer s vysokou molární hmotností neprecipituje, ale vytváří koloidně stabilní částici

ce – kompaktní globule, které dále agregují do tzv. mezoglobulí. Tyto mezoglobule jsou uniformní, kineticky stabilní částice, které obsahují určité množství vody. Pomocí fluorescenční spektroskopie bylo prokázáno, že PNIPAM podstupuje v okolí LCST částečnou vitrifikaci, což vysvětluje stabilitu pozorovaných částic. Částečná vitrifikace může být rovněž odpovědná za další efekt, který je u roztoků PNIPAM pozorován, a tím je termální hystereze. Projevuje se vyšší hodnotou LCST při ohřevu než je teplota opětovného rozpuštění při chlazení roztoku²⁶.

Tendence agregovat ve vodných roztocích pod CPT byla objevena i pro další termoresponzivní homopolymery včetně poly(*N*-vinylkaprolaktamu) (PVCL)²⁸, blízkého analogu poly(*N*-vinylpyrrolidonu). PVCL je polymerem typu I s hodnotou LCST kolem 31 °C, která se posunuje do nižších teplot se zvyšující se molární hmotností polymeru. U tohoto polymeru byl rovněž pozorován vznik mezoglobulí a bylo ukázáno, že nad CPT se zpočátku nekompaktní a polydisperzní agregáty transformují do téměř monodisperzních kompaktních mezoglobulí s houbovitou strukturou²⁸.

Poly(2-ethyl-2-oxazolin) (PEtOX), stejně jako PNIPAM a PVCL, rovněž vykazuje termoresponzivní roztokové chování²⁹. Křivky ve fázových diagramech tvořené body zákalu (CPT) vykazují minimum v teplotním rozsahu 61–64 °C v závislosti na molární hmotnosti polymeru, PEtOX je tedy klasifikován jako polymer typu I. Údaje o vnitřní viskozitě ukazují, že voda za pokojové teploty může být pro tento polymer považována za θ -rozpuštědlo. U homopolymerů PEtOX nebyl pozorován vznik intermolekulárních agregátů pod LCST ani výskyt mezoglobulí nad LCST.

Narozdíl od výše uvedených příkladů je poly(2-methyl-2-oxazolin) (PMeOX) velmi hydrofilní polymer, který je rozpustný ve vodě v intervalu teplot $0 < T < 100$ °C. Detailní studie roztokového chování PMeOX s využitím technik jako je fotonová a fluorescenční korelační spektroskopie neprokázala tvorbu žádných molekulárních agregátů.

Pro hydroföbnější poly(2-*n*-propyl-2-oxazolin) je hodnota LCST výrazně nižší než pro PEtOX, a to v rozsahu 25–35 °C (cit.³⁰).

Uyama a Kobayashi zjistili, že LCST polymeru poly(2-isopropyl-2-oxazolin) (PiPrOX) je 36 °C. Navíc fázové a agregační chování u PiPrOX je ve srovnání s ostatními příklady neobvyklé, protože polymer ireverzibilně krystalizuje při déle trvajícím ohřevu nad LCST (cit.³¹).

Hodnota CPT poly(2-cyklopropyl-2-oxazolinu) (CPropOX) klesá jak s rostoucí molární hmotností polymeru, tak s rostoucí koncentrací, což je typické chování při Flory-Hugginsově mísitelnosti typu I (cit.³²). Teplotní hystereze nebyla u CPropOX pozorována.

Termoresponzivní poly(2-alkyl-2-oxazoliny) nevykazují, narozdíl od PNIPAM, teplotní hysterezi, pokud nedojde ke krystalizaci (viz výše). Hodnoty LCST pokrývají velmi úzkou oblast fázového přechodu i pro vysoké koncentrace polymeru³⁰.

3. Použití v nosičových systémech pro léčiva

Hydrofilní biokompatibilní polymery jsou již tradičně vyvíjeny a studovány za účelem různých biomedicínálních aplikací. Polyethylenoxid (PEO) je zdaleka nejvíce studovaný polymer v oblasti systémů pro cílenou dopravu léčiv („drug delivery systems“) a biokompatibilizaci nanočástic^{33–35}.

Nejvíce úsilí je věnováno oblasti nádorových onemocnění, kde existující postupy často nedosahují požadované úspěšnosti. Důvodem zájmu o polymerní „drug delivery“ systémy jsou jejich specifické vlastnosti, jako např. pasivní akumulace polymerů a nanočástic v nádorové tkáni díky tzv. efektu EPR (Enhanced Permeability and Retention). EPR efekt je důsledkem vlastností neovaskulární tkáně, která je díky rychlému růstu propustnější pro makromolekuly a nanočástice než cévy jiných tkání, a současně k efektu přispívá nedostatečně vystavěný nebo zcela chybějící lymfatický systém tkáně pevných nádorů³⁴. Pomocí EPR efektu je možno spontánně zakoncentrovat polymerní systém přibližně na desetinásobek ve srovnání se zdravými tkáněmi, u pevných nádorů je takové zahuštění považováno za nezbytný předpoklad pro další aktivní cílení polymerního systému na bázi ligandů. Nicméně kinetika EPR efektu je relativně pomalá a vyžaduje hodiny pro dosažení maximálních koncentrací. Proto se důležitou vlastností polymerního nosiče stává biokompatibilita, která má zabránit jeho zachycení retikuloendotelovým systémem (RES) dříve, než dosáhne cílové tkáně; dalším důležitým předpokladem pro využití systému je potlačení jeho renální filtrace. Ačkoliv EPR efekt je relativně obecným jevem projevujícím se u mnoha pevných nádorů, má také svá omezení. Tím je snížení efektu v mikro-metastázách s neúplnou vaskulaturou a nehomogenní distribuce do velkých tumorů s vysokým tlakem intersticiální tekutiny. Slibných výsledků s uplatněním EPR efektu je dosahováno především v testech prováděných *in vivo* na myším modelu, kde je dosahováno vyšších akumulárních poměrů než u větších zvířat a lidí, a to pravděpodobně díky rychlejšímu růstu tumorů právě u malých zvířat. To je také jeden z důvodů, proč se současný výzkum v této oblasti postupně přesunuje do nenádorových aplikací a k cílené dopravě biofarmak, proteinů a nukleových kyselin. Hlavní důvody využití polymerních nosičů však zůstávají stejné: zabránit zachycení aktivní složky pomocí RES, inaktivace imunitního systému a prodloužení cirkulace v krevním řečišti.

U některých syntetických polymerů, jako PEO a PVP, je obtížné syntetizovat jejich statistické kopolymery s monomery nesoucími buď léčivo přímo určené k uvolnění nebo funkční skupinu vhodnou pro dodatečnou funkcionalizaci. Tento rys může omezit jejich využití při přípravě semitelechelických nebo telechelických konjugátů s relativně nízkým obsahem léčiva (obvykle počítaným jako procentuální obsah konjugovaného léčiva na suchou hmotnost systému) vzhledem k molární hmotnosti polymeru. Naproti tomu PHPMA a poly(2-oxazoliny) jsou známy svou schopností vytvářet – pokud jde o molární hmotnost

– uniformní statistické kopolymery (s indexem polydisperzity $PDI < 1,2$) v kombinaci se širokou škálou funkcionalizovaných methakrylamidů nebo 2-oxazolinů, a to buď s využitím techniky RAFT (pro PHPMA), případně živou kationtovou polymerizací (pro poly(2-oxazolin)). Na *in vivo* myších modelech vycházejí systémy založené na PHPMA a poly(2-oxazolinech) srovnatelně³⁶. Z těchto systémů byly v průběhu minulých dekád nejvíce studovány protinádorové konjugáty kopolymerů na bázi PHPMA a některé z nich jsou testovány v rámci klinických studií^{37,38}.

4. Závěr

Rozpustné polymery, polymerní micely a nanočástice, nebo i jiné nanočástice pokryté polymery, jsou velmi často využívány v současném biomedicínálním výzkumu a biotechnologických aplikacích. Klíčovou složkou většiny takových systémů je biokompatibilní polymer na povrchu takového objektu, který v maximální míře ovlivňuje fyzikálně-chemické chování, interakci s biologickým prostředím (obvykle omezením nežádoucích nespecifických interakcí) a tím i všeobecnou použitelnost celého systému.

Vypracováno s finanční podporou Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky v rámci Národního programu udržitelnosti I (NPU I), Projekt POLYMAT LO1507.

Použité zkratky

CPropOX	poly(2-cyklopropyl-2-oxazolin)
CPT	teplota zákalu (cloud point temperature)
EPR efekt	(Enhanced Permeability and Retention) efekt
LCST	dolní kritická rozpouštěcí teplota (lower critical solution temperature)
PEO	polyethylenoxid
PEtOX	poly(2-ethyl-2-oxazolin)
PHPMA	poly[<i>N</i> -(2-hydroxypropyl)methakrylamid]
PiPrOX	poly(2-isopropyl-2-oxazolin)
PMeOX	poly(2-methyl-2-oxazolin)
PNIPAM	poly(<i>N</i> -isopropylakrylamid)
PVP	poly(<i>N</i> -vinylpyrrolidon)
RES	retikuloendothelový systém
UCST	horní kritická rozpouštěcí teplota (upper critical solution temperature)

LITERATURA

- Qu Y., Chu B. Y., Shi K., Peng J. R., Qian Z. Y.: *J. Biomed. Nanotechnol.* 13, 1598 (2017).
- Amoabediny G., Haghirsadat F., Nadrinezhad S., Helder M. N., Kharanaghi E. A., Arough J. M., Zandieh-Doulabi B.: *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomat.* 67, 383 (2018).
- Conte C., Mastrotto F., Taresco V., Tchoryk A., Quaglia F., Stolnik S., Alexander C.: *J. Controlled Release* 277, 126 (2018).
- Santos L. F., Correia I. J., Silva A. S., Mano J. F.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 118, 49 (2018).
- Pant K., Sedlacek O., Nadar R. A., Hruby M., Stephan H.: *Adv. Healthc. Mater.* 2017, 6.
- Bauri K., Nandi M., De P.: *Polym. Chem.* 9, 1257 (2018).
- Lu C. L., Urban M. W.: *Prog. Polym. Sci.* 78, 24 (2018).
- Kissel M., Peschke P., Subr V., Ulbrich K., Schuhmacher J., Debus J., Friedrich E.: *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 55, 191 (2001).
- Reibel A. T., Muller S. S., Pektor S., Bausbacher N., Miederer M., Frey H., Rosch F.: *Biomacromolecules* 16, 842 (2015).
- Sadekar S., Linares O., Noh G. J., Hubbard D., Ray A., Janat-Amsbury M., Peterson C. M., Facelli J., Ghandehari H.: *Drug Delivery Transl. Res.* 3, 260 (2013).
- Niskanen J., Tenhu H.: *Polym. Chem.* 8, 220 (2017).
- Trzebicka B., Szweda R., Kosowski D., Szweda D., Otulakowski L., Haladjova E., Dworak A.: *Prog. Polym. Sci.* 68, 35 (2017).
- Hocine S., Li M. H.: *Soft Matter* 9, 5839 (02013).
- Hrubý M., Kučka J., Macková H., Lebeda O., Ulbrich K.: *Chem. Listy* 102, 21 (2008).
- Hildebrand V., Heydenreich M., Laschewsky A., Moller H. M., Muller-Buschbaum P., Papadakis C. M., Schanzenbach D., Wischerhoff E.: *Polymer* 122, 347 (2017).
- Vishnevetskaya N. S., Hildebrand V., Dyakonova M. A., Niebuur B. J., Kyriakos K., Raftopoulos K. N., Di Z. Y., Muller-Buschbaum P., Laschewsky A., Papadakis C. M.: *Macromolecules* 51, 2604 (2018).
- Bohdanecky M., Bazilova H., Kopecek J.: *Eur. Polym. J.* 10, 405 (1974).
- Muta H., Miwa M., Satoh M.: *Polymer* 42, 6313 (2001).
- Kirci B., Guner A.: *Eur. Polym. J.* 37, 361 (2001).
- Polik W. F., Burchard W.: *Macromolecules* 16, 978 (1983).
- Hammouda B., Ho D., Kline S.: *Macromolecules* 35, 8578 (2002).
- Hammouda B., Ho D. L., Kline S.: *Macromolecules* 37, 6932 (2004).
- Ho D. L., Hammouda B., Kline S. R.: *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* 41, 135 (2003).
- Van Durme K., Verbrugghe S., Du Prez F. E., Van Mele B.: *Macromolecules* 37, 1054 (2004).
- Haq M. A., Su Y. L., Wang D. J.: *Mater. Sci. Eng., C* 70, 842 (2017).
- Halperin A., Kroger M., Winnik F. M.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 54, 15342 (2015).
- Sedlacek O., Cernoch P., Kucka J., Konefal R., Stepanek P., Vetrik M., Lodge T. P., Hruby M.: *Langmuir* 32, 6115 (2016).
- Mohammed M. N., Bin Yusoh K., Shariffuddin J.: *Mater. Express* 8, 21 (2018).

29. Chiu T. T., Thill B. P., Fairchok W. J.: *Adv. Chem. Ser.* 1986, 425.
30. Park J. S., Kataoka K.: *Macromolecules* 40, 3599 (2007).
31. Obeid R., Tanaka F., Winnik F. M.: *Macromolecules* 42, 5818 (2009).
32. Bloksma M. M., Weber C., Perevyazko I. Y., Kuse A., Baumgartel A., Vollrath A., Hoogenboom R., Schubert U. S.: *Macromolecules* 44, 4057 (2011).
33. Huckaby J. T., Lai S. K.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 124, 125 (2018).
34. Li Z., Xing D., Wang C., Xin Y., Liu J., Sun Z.: *Drugs Future* 41, 177 (2016).
35. van Witteloostuijn S. B., Pedersen S. L., Jensen K. J.: *ChemMedChem* 11, 2474 (2016).
36. Sedlacek O., Monnery B. D., Mattova J., Kucka J., Panek J., Janouskova O., Hocherl A., Verbraeken B., Vergaelen M., Zadinova M., Hoogenboom R., Hruby M.: *Biomaterials* 146, 1 (2017).
37. Bouma M., Nuijen B., Stewart D. R., Shannon K. F., St John J. V., Rice J. R., Harms R., Jansen B. A. J., van Zutphen S., Reedijk J., Bult A., Beijnen J. H.: *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 57, 198 (2003).
38. Dozono H., Yanazume S., Nakamura H., Etrych T., Chytil P., Ulbrich K., Fang J., Arimura T., Douchi T., Kobayashi H., Ikoma M., Maeda H.: *Target. Oncol.* 11, 101 (2016).

M. Hrubý and J. Pánek (*Institute of Macromolecular Chemistry, Czech Academy of Sciences, Prague*): **The Choice of Biocompatible Polymer: Physico-Chemical Properties as the Key Factor to Be Considered**

Water-soluble polymers, polymeric micelles and polymeric and other nanoparticles coated with polymers are very often used in current biomedical research and applications. The key component of most of such systems is a biocompatible polymer on the surface of such objects, which overwhelmingly affects physico-chemical behavior, interaction with the biological environment (usually by limiting undesirable unspecific interactions) and thus the general usability of the entire system. This article presents a critical review of the physicochemical behavior of commonly used biocompatible polymers for the most effective choice for various biomedical applications.

Keywords: biocompatible polymer, solution behavior, thermoresponsivity, drug delivery systems