

MULTIRESPONZIVNÍ POLYMERNÍ KONTRASTNÍ ČINIDLA PRO ^{19}F MRI NA BÁZI POLY[N-(2,2-DIFLUORETHYL)AKRYLAMIDU]

Tento článek je součástí seriálu *Ženy v české chemii*

KRISTÝNA KOLOUCHOVÁ^a
a ONDŘEJ GROBORZ^{a,b}

^a Ústav makromolekulární chemie Akademie věd České republiky, v.v.i., Heyrovského náměstí 2, 162 06 Praha 6,

^b Ústav biofyziky a informatiky, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Salmovská 1, 120 00 Praha 2
kolouchova26@gmail.com

Došlo 25.1.22, přijato 2.2.22.

Klíčová slova: termoresponzivita, ROS-responzivita, LCST, diagnostika, teranostika, systémy pro cílený transport léčiv, polymerní depo

• <https://doi.org/10.54779/chl20220180>

Úvod

Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging, MRI) byla vynalezena v roce 1971 na univerzitě ve Stony Brooku profesorem Paulem Lauterburgem a od té doby se stala jednou z klinicky nejdůležitějších neinvazivních zobrazovacích technik^{1–3}. Tato technika je založená na sledování distribuce vodíku (^1H) v organismu s pomocí silného magnetického pole a radiofrekvenčních pulzů k získání anatomicko-patologického obrazu. Metoda MRI je vhodná zejména pro zobrazování měkkých tkání a orgánů. Její hlavní výhodou oproti rentgenu (RTG), počítačové tomografii (computed tomography, CT), pozitronové emisní tomografii (positron emission tomography, PET) a jedno-

fotonové emisní tomografii (single-photon emission computerized tomography, SPECT) je, že pacienta nevystavuje působení ionizujícího záření, takže je vhodná i pro těhotné ženy a mladistvé. Další významnou výhodou MRI je, že tato metoda není limitována tloušťkou měřené tkáně (narozdíl od ultrazvuku)⁴. Díky těmto výhodám se MRI stala nepostradatelnou součástí klinické praxe.

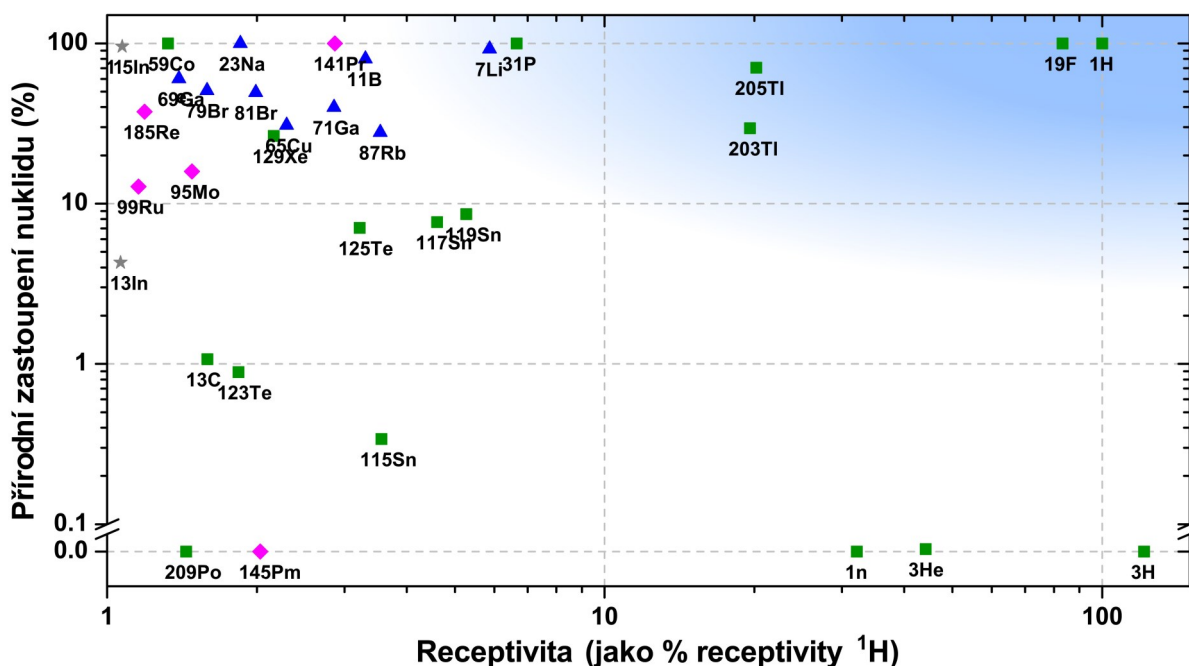
I přes velkou klinickou užitečnost MRI nelze některé patologické tkáně rozlišit od zdravých pomocí standardních MRI technik, protože mezi nimi nevzniká dostatečný kontrast. V některých případech lze kontrast mezi fyziologickými a patologickými tkáněmi zvýšit s pomocí kontrastních látek s afinitou k patologické tkáni, ve které se akumulují. S pomocí kontrastních látek pak lze na magnetické rezonanci detegovat například amyloidní plaky u Alzheimerovy nemoci či některá nádorová onemocnění, která by jinak nešlo zobrazit^{5,6}. Nicméně, paleta aktuálně používaných kontrastních látek stále neumožňuje detegovat mnohé patologie, protože chybí látky s afinitami k daným patologiím^{7–12}. Navíc, kontrastní látky jsou většinou komplexy gadolinia, které se může po dekomplexaci v organismu kumulovat a působit toxicky¹³. Proto je v současnosti žádoucí získat nové netoxické kontrastní látky či tracers, které by umožňovaly rozšířit spektrum možných MRI vyšetření.

Další možností, jak rozšířit spektrum aplikací MRI, je detekce jiných atomů než ^1H . Metoda MRI umožňuje sledovat distribuci jakýchkoliv nuklidů s nenulovým spinovým číslem (např. ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P), nicméně jeden z nevhodnějších nuklidů pro MRI je fluor ^{19}F . Nuklid ^{19}F má celou řadu vhodných vlastností:

(a) Má jednu z nejvyšších známých MR sensitivit (obr. 1) (jinými slovy, jádra ^{19}F poskytují na MRI silný signál,



Ing. Kristýna Kolouchová, Ph.D. získala inženýrský titul v roce 2016 na Ústavu organické chemie Vysoké školy chemicko-technologické v Praze. Její magisterská práce se zabývala přípravou Fisherových biskarbenových komplexů. Během studia na VŠCHT Praha se zrodil její zájem o makromolekulární chemii, což vedlo k doktorskému studiu na Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd České republiky. Studium absolvovala v pracovní skupině „Nadmolekulárních polymerních systémů“ pod vedením Mgr. Martina Hrubého, Ph.D., DSc. Svou doktorskou práci zaměřila na přípravu a aplikaci chytrých polymerních systémů, kombinujících terapeutickou funkci kontrolovaného uvolňování léčiv s možností zobrazování polymeru pomocí fluoro-ové magnetické rezonance. V průběhu doktorského studia byla spoluautorkou devíti článků, které byly publikovány v impaktovaných časopisech, svou práci prezentovala na mnoha mezinárodních konferencích a dále se zúčastnila tří zahraničních stáží na univerzitě v Gentu, Tel Avivu a Postupimi. Po obhájení doktorského titulu v prosinci roku 2020 získala prestižní stipendium vlámské výzkumné nadace (FWO, Research Foundation – Flanders) na tříletou post-doktorandskou stáž na Univerzitě v Gentu ve skupině „Polymer Chemistry & Biomaterials“ pod vedením prof. Sandry Van Vlierbege. Zde v současnosti pokračuje na výzkumu polymerních tracerů, tentokrát se zaměřením na aplikace v regenerativní medicíně.



Obr. 1. Sensitivita a relativní přírodní zastoupení různých nuklidů a jejich spinové číslo. Přibližná oblast nuklidů vhodných pro MRI je vyznačena modře (převzato z literatury a upraveno¹⁴). (Barevná verze obrázku je dostupná na webových stránkách časopisu Chemické listy).

který závisí na gyromagnetickém poměru daného nuklidu a jeho spinovém čísle).

- (b) Fluor se v přírodních zdrojích vyskytuje jen jako ^{19}F , není tedy potřeba jej pro zvýšení kontrastu izotopově obohacovat.
- (c) Fluor může mít velmi rozmanité chemické posuny, takže je možné aplikovat a sledovat i více fluorovaných kontrastních činidel (dále jen tracerů) najednou (pokud mají rozdílné chemické posuny).
- (d) ^{19}F MRI lze změřit i běžnými ^1H MRI přístroji, jen s minimálními hardwarovými změnami (je dokonce možné měřit zároveň ^1H a ^{19}F MRI)^{2–4}.

Nicméně, narozdíl od vodíku je obsah fluoru v organismu minimální (velmi nízký „background noise“), což znamená, že (a) před vyšetřením musíme dodat fluorované xenobiotikum (též ^{19}F tracer) a (b) jakýkoliv signál z ^{19}F pak odpovídá sledovanému xenobiotiku.

Od 90. let minulého století byla vyvinuta řada ^{19}F tracerů, z nichž několik našlo uplatnění v klinické praxi^{6,15,24–28,16–23}. Nejvíce zkoumanou skupinou potenciálních tracerů byly perfluorované uhlovodíky (též fluorouhlíky), protože mají vysoký obsah fluoru, jsou netoxické, obvykle velmi dobře tolerovány a při perorálním podání se prakticky nevstřebávají a zůstávají jen v gastrointestinálním traktu. Díky své nevstřebatelnosti některé z nich – například perflubron (1-bromperfluoroktan) – se pro vyšetření tohoto traktu dokonce začaly používat v klinické praxi. Zájem o ^{19}F MRI nicméně postupně upadal pro nedostatek jiných

klinicky zajímavých tracerů k vyšetřování a ^{19}F MRI na čas upadla v zapomnění.

V posledních letech se výzkum ^{19}F MRI začíná soustřeďovat na makromolekulární (polymerní) tracery, u kterých lze kombinací monomerů získat požadovaný obsah fluoru pro MRI a zároveň v širokém rozmezí ladit fyzikálně-chemické vlastnosti těchto tracerů (např. rozpustnost či afinitu k tkáním)²³. Polymerní tracery zároveň mohou do své molekulární či supramolekulární struktury zakomponovat léčiva, která pak přepravují na patologicky postižené místo, čímž zvyšují specifitu léčby a zároveň snižují její vedlejší účinky^{5,29–34}. Navíc, tyto systémy pro cílenou dopravu a řízené uvolňování léčiv (drug-delivery systems, DDS) umožňují monitorování průběhu terapie (tento přístup se někdy označuje jako teranostika, kombinace slov **terapie** a **diagnostika**).

Aby byl polymer použitelný pro ^{19}F MRI, měl by mít co nejvyšší obsah fluoru ve své struktuře. Zároveň, tyto fluorové atomy by měly být chemicky a magneticky ekvivalentní, aby poskytovaly na MRI jediný signál. Posledními důležitými parametry jsou relaxační časy T_1 (spin-mřížkový čas) a T_2 (spin-spinový čas), kde T_1 by měl být co nejnižší, a naopak T_2 co nejvyšší (alespoň 10 ms)²³. Proto jen málokterý fluorovaný polymer je vhodný pro ^{19}F MRI – použití většiny polymerů ztroskotá na velmi nevhodných relaxačních časech (např. polytetrafluorethylen, teflon, má relaxační čas T_2 významně pod 1 ms (cit.²³), takže signál není na běžných přístrojích detegovatelný).

Mezi fluorovanými polymery svými vlastnostmi vyniká poly[*N*-(2,2-difluorethyl)akrylamid] (PDFEA), jehož kopolymery poskytují velmi versatílní platformu pro vývoj polymerních tracerů pro ^{19}F MRI. V tomto článku popisujeme vlastnosti a možné aplikace kopolymerů poly[*N*-(2,2-difluorethyl)akrylamidu] (PDFEA), coby multiresponzivních „chytrých“ ^{19}F tracerů.

Vlastnosti kopolymerů *N*-(2,2-difluorethyl)akrylamidu

Polymery na bázi *N*-(2,2-difluorethyl)akrylamidu mají poměrně vysoký obsah fluoru (až 28 hm.%) a jsou hydrofilní (což je na fluorované polymery poměrně neobvyklé). Dále dávají na NMR jeden úzký a silný signál s velmi vhodnými relaxačními časy (T_1 v rozmezí 300 až 450 ms, T_2 120 až 200 ms), což je velká výhoda pro jejich aplikaci v ^{19}F MRI. Vodné roztoky PDFEA vykazují termoresponzivitu označovanou jako dolní kritická rozpouštěcí teplota (lower critical solution temperature, LCST). To znamená, že při zahřátí jeho vodných roztoků nad teplotu zákalu (cloud point temperature, T_{CP}) dojde k fázové separaci na fázi s vysokým obsahem polymeru a s nízkým obsahem polymeru, což se projeví vznikem hydrogelových agregátů viditelných okem. Právě tohoto jevu lze využít v mnoha biologických aplikacích pro tvorbu nanočástic pro DDS, injikovatelná termogelující depa či kultivace tkání.

Pozoruhodné na polymerech je především to, že i když po agregaci dochází ke snížení signálu polymeru, tak efekt je relativně malý (obr. 2) a objevuje se až významně nad T_{CP} polymeru. Jinými slovy, narozdíl od většiny polymerních tracerů je možné polymery na bázi PDFEA detegovat na ^{19}F MRI i v agregovaném stavu (pevném skupenství). Tento jev lze vysvětlit tak, že agregaci vznikají nanogelové částice^{25,28,35}, v nichž je část polymeru vysrážená (a má krátký T_2 „à la teflon“, tudíž jej

nevidíme na MRI), ale většina polymeru má stále zachovanou část své mobility (a nedochází tak ke zkrácení času T_2).

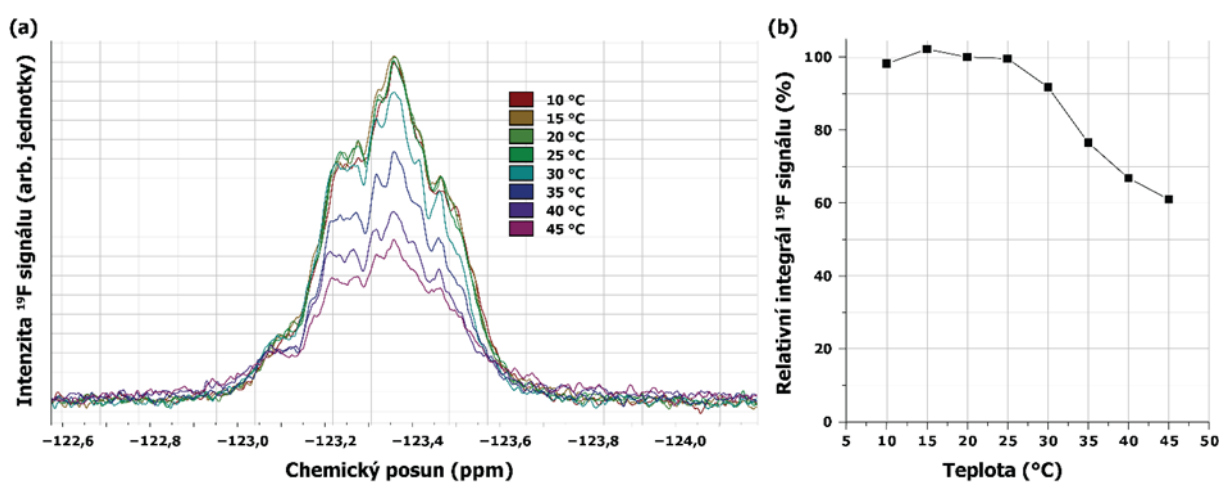
Termoresponzivní částice

Složitější polymerní architektury s termoresponzivní složkou jsou rovněž schopné samouspořádání při změně teploty^{36–41}. Roztoky blokových kopolymerů DFEA s hydrofilními monomery, například *N*-(2-hydroxypropyl) methakrylamidem (HPMA) nebo 2-methyl-2-oxazolinem (MeOx), také vykazují termoresponzivní chování (které je podmíněné přítomností jednotek DFEA)^{25,28,35}. Jestliže se takovéto kopolymery ohřejí nad svou T_{CP} , dochází i zde k jejich agregaci a vzniku nanogelových částic („self-assembled particles“) (obr. 3), jejichž průměr je do značné míry „laditelný“ poměrem obsahů komonomerů. Tyto částice pak je možné použít na dopravu léčiva do nádorů díky tzv. Enhanced Permeability and Retention (EPR) efektu⁴². Tento jev popisuje fenestraci nádorových cév a špatnou nebo úplně chybějící lymfatickou drenáž, díky čemuž se nanočástice do velikosti cca 200 nm akumulují v nádorové tkáni. Díky obsahu fluoru jsou tyto polymery sledovatelné na ^{19}F MRI, což může přinést další klinicky cenné informace o úspěšnosti léčby a prognóze pacienta.

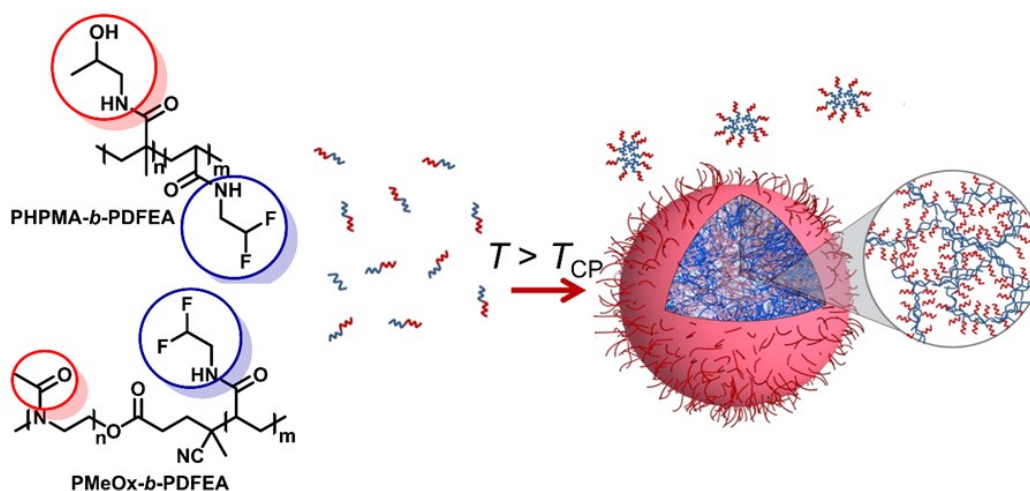
Redoxně responzivní a termoresponzivní částice

Záněty a nádory mají poněkud specifické prostředí – vyskytuje se zde nižší pH (téměř 5,0) a vyšší koncentrace reaktivních forem kyslíku (ROS). Toho lze využít k přípravě multi-responzivních DDS, která by uvolňovala svůj obsah jen v těchto podmínkách^{20,21,27,43–45}.

S touto myšlenkou byly připraveny kopolymery HPMA a DFEA, které navíc obsahovaly malé množství kovalentně vázané ferrocenové skupiny. Tato skupina je sama značně hydrofobní (čímž podporuje agregaci polymeru), nicméně v přítomnosti reaktivních forem kyslíku



Obr. 2. (a) ^{19}F NMR spektra kopolymeru PDFEA při různých teplotách a (b) integrál ^{19}F MR signálu v závislosti na teplotě roztoku. $T_{\text{CP}} \approx 23$ °C (převzato z literatury³⁵). (Barevná verze obrázku je dostupná na webových stránkách časopisu Chemické listy).

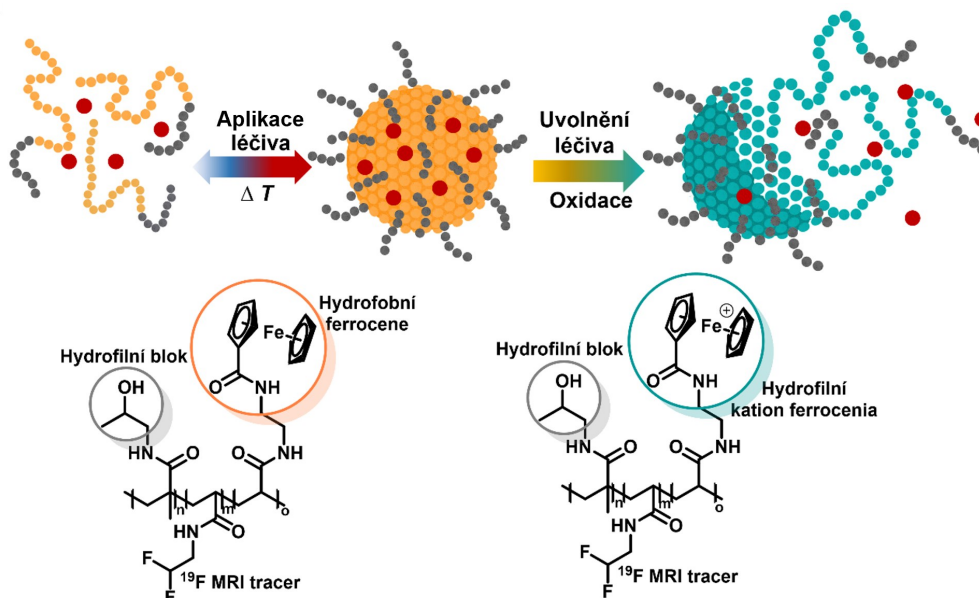


Obr. 3. Schématické znázornění samouspořádání připravených polymerů ve vodném roztoku nad teplotou přechodu do fyzikálně síťované nanogelové částice, která je v rovnováze s populací micel (upraveno z citace²⁵).

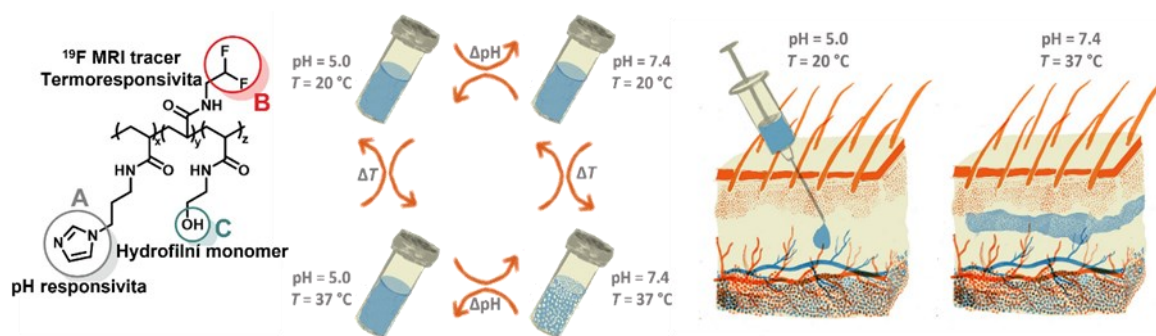
a za kyselého pH se může oxidovat na hydrofilní ferrocenium a tím podpoří rozpad částic (obr. 4)²⁷. Takovéto částice se poté dají použít na dopravu léčiv s pomocí EPR efektu. Pokud se částice dostanou do nádorového prostředí, díky lokální oxidaci rychle uvolní svůj obsah a mají terapeutický účinek, zatímco v jiných částech těla svůj obsah uvolňují pomaleji a zabraňují tak tomu, aby obsah léčiva dosáhl toxických úrovní²⁷. Díky obsahu PDFEA je možné celý proces sledovat metodou ¹⁹F MRI.

Injikovatelné implantáty

Roztoky netoxických termoresponzivních polymerů je možné aplikovat do tkání, kde dojde k ohřátí roztoků, fázové separaci a vzniku „injikovatelných“ implantátů na místě vpichu. Tyto implantáty mohou sloužit jako nosič radionuklidu (pro brachyterapii, tj. „lokální radioterapii“), pro lokální imunoterapii, či mohou lokálně uvolňovat inkorporovaná léčiva. Pokud jsou polymery zároveň pH responzivní a rozpouštějí se při kyselém pH, mají dodatečné výhody:



Obr. 4. Schématické znázornění tvorby částic za současné enkapsulace léčiva zvýšením teploty roztoku polymeru a léčiva a následný rozpad částic a uvolnění léčiva po oxidaci ferrocenu



Obr. 5. Schéma syntézy termo- a pH-responzivních terpolymerů. Jsou znázorněny jejich rozpustnosti ve vodných roztocích o různé teplotě a pH a schematicky jejich *in vivo* aplikace (upraveno z literatury²⁶).

- (a) polymery lze rozpustit v okyseleném fyziologickém roztoku a vpíchnout do tkáně; narozdíl od čistě termo-responzivních polymerů nehrozí agregace polymerů v injekční stříkačce. V tkáni se roztok jak ohřeje, tak zneutralizuje a agreguje na místě vpichu (obr. 5).
- (b) implantáty se rozpouštějí rychleji, pokud je v jejich okolí nějaká patologická tkáň s kyselým pH (např. nádor nebo zánět), což způsobuje, že nádor/zánět je vystaven vyšším koncentracím léčiv než okolní zdravá tkáň (obr. 6)²⁶.

Kopolymery (zde přesněji terpolymer) DFEA je možné připravit s různými obsahy hydrofilních monomerů (např. *N*-(2-hydroxyethyl)akrylamidu, s cílem modulovat T_{CP}) a pH-responzivního monomeru (např. derivátu imidazolu). V bazickém prostředí je tento polymer bez náboje a agreguje při 25 až 40 °C (podle obsahu hydrofilního

monomeru)²⁶. V kyselém prostředí dojde k protonaci imidazolové skupiny, čímž na polymeru vzniká kladný náboj a zvýší se tak jeho hydrofilita. Tím se jeho T_{CP} zvýší nad tělesnou teplotu (takže polymer při tělesné teplotě neagreguje). Díky přítomnosti fluoru v monomerní jednotce DFEA je možné tento proces sledovat *in vivo* pomocí ¹⁹F MRI. Pozoruhodné je, že dle obsahu hydrofilního monomeru je možné ladit biologické poločasy těchto dep ve zdravých potkanech v rozmezí mezi 30 a více než 200 dny.²⁶ Takovéto polymery by tedy bylo možné použít pro dlouhodobou farmakoterapii nebo pro značení a následné sledování tkání, kde volbou složení polymeru je možné dosáhnout vlastností implantátu vhodného pro zamýšlenou aplikaci.

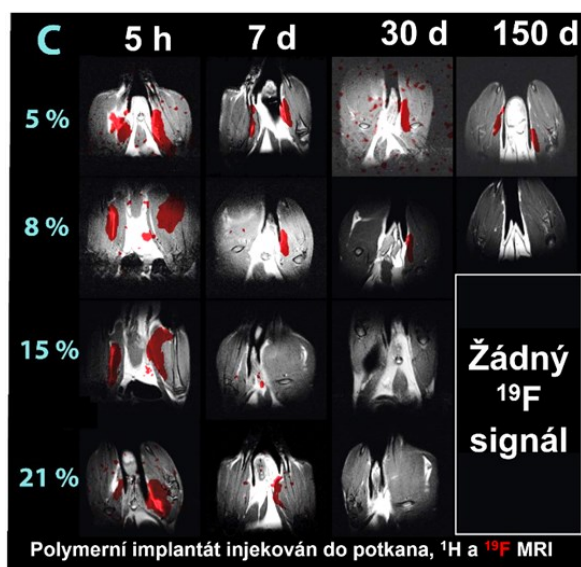
Závěr

V této studii popisujeme různé možné aplikace polymerních ¹⁹F MRI chytrých polymerních materiálů na bázi poly[*N*-(2,2-difluorethyl)akrylamidu]. Tyto polymery jsou biokompatibilní, netoxické a mohou najít užití u multiresponzivních systémů pro cílený transport léčiv či injikovatelných dep pro široké škály medicínálních aplikací.

Autoři děkují za finanční podporu Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (grant č. LT-C19032) a Technologické agentuře České republiky (grant TAČR KAPPA č. TO01000074).

LITERATURA

- Lautenburg P. C.: *Nature* 242, 190 (1973).
- Rinck P. A.: *Spectrosc. Eur.* 20, 7 (2008).
- Mansfield P., Grannell P. K.: *Phys. Rev. B* 12, 3618 (1975).
- Bennett K. M., Jo J., Cabral H., Bakalova R., Aoki I.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 74, 75 (2014).
- Yoo D., Lee J. H., Shin T. H., Cheon J.: *Acc. Chem. Res.* 44, 863 (2011).
- Staal X., Koshkina O., Srinivas M., v knize: *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals* (Tressaud A., Haufe G.,



Obr. 6. Spojení ¹H MRI (šedě) a ¹⁹F MRI (červeně) při sledování časových změn obsahu fluorovaných kopolymerů v potkaním stehně. Hodnoty C odpovídají molární koncentraci hydrofilního komonomeru, tj. *N*-(2-hydroxyethyl)akrylamidu. (Barevná verze obrázku je dostupná na webových stránkách časopisu Chemické listy).

- Leroux F. R., ed.), kap. 11, str. 397. Academic Press, Cambridge 2019.
7. Bruckman M. A., Yu X., Steinmetz N. F.: *Nanotechnology* 24, 462001 (2013).
 8. Penfield J. G., Reilly R. F.: *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 3, 654 (2007).
 9. Servant A., Jacobs I., Busy C., Fabbro C., da Ros T., Pach E., Ballesteros B., Prato M., Nicolay K., Kostarelos K.: *Carbon* 97, 126 (2016).
 10. Chen Y. a 11 spoluautorů: *Biomaterials* 33, 2388 (2012).
 11. Na H. B., Hyeon T.: *J. Mater. Chem.* 19, 6267 (2009).
 12. Ahrens E. T., Rothbächer U., Jacobs R. E., Fraser S. E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 8443 (1998).
 13. Ibrahim M. A., Hazhirkarzar B., Dublin A. B.: *Gadolinium Magnetic Resonance Imaging*. StatPearls Publishing, Treasure Island 2022.
 14. Groborz O.: *Pharmacokinetics of Intramuscularly Administered Thermoresponsive Polyacrylamides*. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Praha 2021.
 15. Ruiz-Cabello J., Barnett B. P., Bottomley P. A., Bulte J. W. M.: *NMR Biomed.* 24, 114 (2011).
 16. Srinivas M., Heerschap A., Ahrens E. T., Figdor C. G., de Vries I. J. M.: *Trends Biotechnol.* 28, 363 (2010).
 17. Giraudeau C. a 10 spoluautorů: *Angiogenesis* 16, 171 (2013).
 18. Fuchs A. V., Bapat A. P., Cowin G. J., Thurecht K. J.: *Polym. Chem.* 8, 5157 (2017).
 19. Fu C., Tang J., Pye A., Liu T., Zhang C., Tan X., Han F., Peng H., Whittaker A. K.: *Biomacromolecules* 20, 2043 (2019).
 20. Švec P. a 15 spoluautorů: *Macromolecules* 55, 658 (2021).
 21. Fu C., Herbst S., Zhang C., Whittaker A. K.: *Polym. Chem.* 8, 4585 (2017).
 22. Higuchi M., Higuchi M., Iwata N., Matsuba Y., Sato K., Sasamoto K., Saido T. C.: *Nat. Neurosci.* 8, 527 (2005).
 23. Jirak D., Galisova A., Kolouchova K., Babuka D., Hruby M.: *Magn. Reson. Mater. Phys., Biol. Med.* 32, 173 (2019).
 24. Knight J. C., Edwards P. G., Paisey S. J.: *RSC Adv.* 1, 1415 (2011).
 25. Babuka D., Kolouchova K., Hruby M., Groborz O., Tosner Z., Zhigunov A., Stepanek P.: *Eur. Polym. J.* 121, 109306 (2019).
 26. Kolouchova K. a 11 spoluautorů: *J. Control. Release* 327, 50 (2020).
 27. Kolouchova K., Groborz O., Cernochova Z., Skarkova A., Brabek J., Rosel D., Svec P., Starcuk Z., Slouf M., Hruby M.: *Biomacromolecules* 22, 2325 (2021).
 28. Kolouchova K. a 12 spoluautorů: *Biomacromolecules* 19, 3515 (2018).
 29. Sumer B., Gao J.: *Nanomedicine* 3, 137 (2008).
 30. Ahmed N., Fessi H., Elaissari A.: *Drug Discovery Today* 17, 928 (2012).
 31. Vu-Quang H., Vinding M. S., Nielsen T., Ullisch M. G., Nielsen N. C., Kjems K.: *Nanomed. Nanotechnol., Biol. Med.* 12, 1873 (2016).
 32. Chen F., Ehlerding E. B., Cai W.: *J. Nucl. Med.* 55, 1919 (2014).
 33. Alexis F., Anker J. N.: *Ther. Deliv.* 5, 97 (2014).
 34. Švec P. a 13 spoluautorů: *J. Med. Chem.* 63, 15960 (2020).
 35. Babuka D., Kolouchova K., Groborz O., Tosner Z., Zhigunov A., Stepanek P., Hruby M.: *Nanomaterials* 10, 2231 (2020).
 36. Kotsuchibashi Y., Ebara M., Aoyagi T., Narain R.: *Polymers* 8, 380 (2016).
 37. Bloksma M. M., Paulus R. M., van Kuringen H. B. C., van der Woerd F., Lambermont-Thijs H. M. L., Schubert U. S., Hoogenboom R.: *Macromol. Rapid Commun.* 33, 92 (2012).
 38. Ward M. A., Georgiou T. K.: *Polymers* 3, 1215 (2011).
 39. Loukotová L. a 11 spoluautorů: *J. Control. Release* 268, 78 (2017).
 40. de la Rosa V. R., Woisel P., Hoogenboom R.: *Mater. Today* 19, 44 (2016).
 41. Kolouchová K. a 10 spoluautorů: *Polym. Chem.* 12, 5077 (2021).
 42. Maeda H., Wu J., Sawa T., Matsumura Y., Hori K.: *J. Control. Release* 65, 271 (2000).
 43. James H. P., John R., Alex A., Anoop K. R.: *Acta Pharm. Sin. B* 4, 120 (2014).
 44. Jäger E. a 10 spoluautorů: *Nanoscale* 8, 6958 (2016).
 45. Jäger E. a 17 spoluautorů: *Biomacromolecules* 21, 1437 (2020).
- K. Kolouchová^a and O. Groborz^b** (^a *Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic*, ^b *Institute of Biophysics and Informatics, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague*): **Multiresponsive Polymer Tracers for ¹⁹F MRI Based on Poly[*N*-(2,2-difluoroethyl) Acrylamide]**
- Polymers with lower critical solution temperature (LCST) are molecularly soluble in their solutions at low temperatures but, when heated above their cloud point temperature, these polymers assemble into supramolecular particles or macroscopic precipitates. These particles or precipitated polymeric depots can be used for diagnostics, targeted drug delivery, controlled drug release from a depot or a combination of diagnostics and therapy (theranostics). Herein, we describe smart polymer systems which contain *N*-(2,2-difluoroethyl)acrylamide monomer unit (DFEA) and form polymeric nanoparticles upon heating or precipitate after injection to polymeric implants/depots. Due to a high fluorine content and to relaxation properties of this element, these polymers are suitable as tracers for the ¹⁹F MRI method, a promising non-invasive diagnostic tool. Moreover, DFEA copolymers can contain monomers that react to additional physicochemical properties, resulting in multiresponsive polymers (pH- or redox-responsive), which can be used for smart drug delivery

systems with controlled release of drugs in the target environment.

Keywords: thermoresponsiveness, ROS-responsiveness, LCST, diagnostic, theranostic, drug delivery systems, polymer depot

● Kolouchová K., Groborz O.: Chem. Listy 116, 180–186 (2022).

● <https://doi.org/10.54779/chl20220180>

Acknowledgements

The authors acknowledge financial support from the Ministry of Education, Youth and Sport of the Czech Republic (grant no. LT-C19032) and Technology Agency of the Czech Republic (grant no. TAČR KAPPA č. TO01000074).