

## Review: Polimer Termoresponsif and Aplikasinya dalam Biomedik

### *Review: Thermo-responsive Polymers and Their Biomedical Applications*

Dara Andini Putri<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia

**Kata kunci:** polimer, termoresponsif, LCST, UCST, penghantaran obat, farmasi

**Keyword:** polymer, thermoresponsive, LCST, UCST, drug delivery, pharmacy

**Korespondensi:**

Nama : Dara Andini Putri

Institusi : Universitas Esa Unggul

Email :

[dara.andini@esaunggul.ac.id](mailto:dara.andini@esaunggul.ac.id)

#### ABSTRAK

*Smart polymer* (polimer sensitif stimuli) merupakan jenis polimer yang bersifat sensitif terhadap stimulan eksternal, baik secara fisik maupun kimia. *Smart polymer* memiliki karakteristik yang unik dan dinamis sehingga berpotensi dimanfaatkan dalam berbagai aplikasi biomedik dengan tujuan spesifik. Salah satu jenis *smart polymer*, yaitu polimer sensitif suhu (polimer termoresponsif), memiliki karakteristik yang unik di mana sifat fisikokimianya dapat berubah mengikuti kondisi suhu lingkungan secara reversibel sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sistem penghantaran obat spesifik, pembentuk hidrogel, *tissue engineering*, dan sistem penghantaran gen. Review artikel ini akan membahas definisi, karakteristik, aplikasi biomedik, serta perkembangan laporan klinis terbaru penggunaan polimer termoresponsif dalam pembuatan sediaan farmasi.

#### ABSTRACT

Smart polymer (stimuli-sensitive polymer) is a type of polymer sensitive to external physical or chemical stimulants. The smart polymer has a unique and dynamic character that can be used in various biomedical applications with specific purposes. One of the smart polymers is a temperature-sensitive polymer (thermoresponsive polymer). It has unique characteristics whose physicochemical properties reversibly change according to environmental temperature. Hence, it could be used as a specific drug delivery system, hydrogel, tissue engineering, and gene delivery system. This article reviews the definition, characteristics, biomedical applications, and clinical trials of thermoresponsive polymer in pharmaceutical development.

## PENDAHULUAN

Polimer merupakan senyawa yang digunakan secara luas dalam dunia pengobatan, baik sebagai bahan eksipien maupun bahan kemas dari sediaan farmasi. Polimer umumnya digunakan untuk meningkatkan kualitas sediaan farmasi dengan cara meningkatkan biodegradabilitas, biokompatibilitas, stabilitas, dan kualitas sifat fisikokimia. Hal tersebut dilakukan sebagai bentuk upaya untuk mencapai tujuan akhir dalam meningkatkan kualitas hidup pasien. Penelitian dan pengembangan modifikasi monomer dan polimer baru pun terus dilakukan sehingga *smart polymer* ditemukan (Nagase et al., 2014; Paulus et al., 2015).

*Smart polymer* (polimer sensitif stimuli) merupakan polimer yang dapat mengalami perubahan secara fisik atau kimia akibat kondisi lingkungan tertentu. Stimulan tersebut dapat berupa stimulan fisik (suhu, cahaya, atau medan magnet) maupun kimia (pH atau glukosa) (Aryal et al., 2010; Cheng et al., 2016; Ge et al., 2012; Z. Y. Wang et al., 2016; Zhao et al., 2017). Berbeda dengan polimer pada umumnya yang memiliki sifat fisikokimia yang statis, *smart polymer* memiliki sifat fisikokimia yang dinamis, tergantung dari kondisi lingkungan. Dengan adanya modifikasi kondisi lingkungan oleh stimulan eksternal, sifat fisikokimia dari *smart polymer* dapat berubah dan bersifat reversibel sehingga berpotensi untuk dimanfaatkan dalam aplikasi biomedik yang bersifat spesifik,

seperti terapi kanker, pembuatan obat dengan pelepasan diperlambat (*sustained release*), *cell recovery*, dan teknologi nanopartikel. Salah satu jenis *smart polymer* yang banyak dikembangkan dalam aplikasi biomedik adalah polimer sensitif suhu (polimer termoresponsif) (Gong et al., 2009; Rajan et al., 2014; Sanoj Rejinold et al., 2011).

## POLIMER TERMORESPONSIF

Polimer sensitif suhu (polimer termoresponsif) merupakan polimer alam atau sintetik dengan sifat fisikokimia yang dapat berubah secara signifikan dan cepat akibat kondisi suhu lingkungan. Perubahan kondisi suhu lingkungan menyebabkan perubahan keseimbangan ikatan intra- dan inter-molekuler baik pada bagian hidrofobik maupun hidrofilik dari polimer sehingga dapat mengubah solubilitas dan volume polimer. Adanya perubahan solubilitas polimer tersebut akan menyebabkan transisi fase polimer secara fisik, baik dari konsistensi fase gel solid menuju fase cair maupun sebaliknya. Pada fase cair, konten polimer dapat bercampur (*miscible*) seluruhnya dengan pelarut. Titik atau rentang suhu di mana polimer termoresponsif bersifat *miscible* dengan pelarut disebut sebagai *critical solution temperature* (CST) (Clark & Lipson, 2012).

## Klasifikasi polimer sensitif suhu

Berdasarkan responnya terhadap suhu lingkungan terlepas dari faktor pengaruh

lainnya, polimer sensitif suhu dapat dikelompokkan menjadi dua tipe, yaitu polimer *upper critical solution temperature* (UCST) dan polimer tipe *lower critical solution temperature* (LCST) (Clark & Lipson, 2012; Oh & Bae, 2012). Berdasarkan sumbernya, polimer sensitif suhu terbagi menjadi dua kelas besar, yaitu polimer alami dan polimer sintetik (Gong et al., 2009; T. H. M. Nguyen et al., 2018; Yeh et al., 2017).

### Polimer tipe UCST

Polimer tipe UCST merupakan polimer sensitif suhu yang bersifat larut dalam pelarut ketika suhu lingkungan di atas suhu kritis (UCST) dan bersifat tidak larut ketika suhu lingkungan di bawah suhu kritis (Clark & Lipson, 2012). Nilai UCST dari suatu polimer sensitif suhu dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain jumlah gugus polar, berat molekul, serta jenis pelarut yang digunakan. Beberapa contoh polimer UCST antara lain poli(N-akrilil glisinamida) PNAGA, poli(metakrilamida), dan poli(alilamin-kolilurea). Ketika suhu lingkungan di atas UCST, gugus polar (gugus amin dan karbonil) dari PNAGA dapat membentuk ikatan hidrogen dengan air secara eksotermis. Ketika suhu lingkungan di bawah UCST, polimer UCST mengalami dehidrasi dan membentuk *coil* sehingga terjadi pemisahan fase antara polimer dengan pelarut (Niskanen & Tenhu, 2017).

Polimer UCST dilaporkan dapat meningkatkan efisiensi penggunaan antitumor

dibandingkan dengan polimer LCST. Salah satu jenis polimer UCST merupakan hasil reaksi kompleksasi antara kopolimer akrilonitril dan akrilamida dengan metoksi poli etilen glikol suksinimidil karbonat memiliki nilai UCST sebesar 43°C. Polimer tersebut digunakan sebagai sistem penghantaran doksorubisin. Hasil penelitian menunjukkan penggunaan polimer UCST disertai dengan stimulan eksternal *microwave* pada jaringan tumor dapat meningkatkan penetrasi doksorubisin ke jaringan tumor dan memberikan penurunan volume tumor yang lebih besar pada mencit dibandingkan dengan polimer UCST tanpa *microwave* (Li et al., 2015). Hal yang serupa juga terjadi pada *thermoresponsive liposome* (TSL) sebagai *carrier* antitumor paclitaxel yang dikombinasikan dengan stimulan eksternal. TSL umumnya menggunakan 1,2-dipalmitoil-*sn*-glisero-3-fosfolipin (DPPC) sebagai penyusun *fosfolipid bilayer*. DPPC memiliki suhu transisi fase berkisar 41,1°C (Z. Y. Wang et al., 2016). Ketika suhu tubuh (37°C) lebih rendah dibandingkan dengan UCST dari polimer, obat masih dalam keadaan terenkapsulasi di dalam tubuh. Adanya rangsangan suhu eksternal oleh *microwave* menyebabkan transisi fase polimer UCST di mana polimer akan lebih mudah larut pada rentang UCST sehingga obat dapat dilepaskan dan berpenetrasi melewati jaringan tumor (Li et al., 2015; Z. Y. Wang et al., 2016). Hal tersebut menunjukkan kombinasi pemanfaatan

polimer UCST dengan stimulan suhu eksternal berpotensi menjadi sistem penghantaran senyawa antitumor menuju jaringan target secara spesifik.

### Polimer tipe LCST

Bertolak belakang dengan polimer tipe UCST, polimer tipe LCST dapat terlarut dalam pelarut pada suhu di bawah LCST dan dapat bersifat hidrofobik membentuk konsistensi padat pada suhu di atas LCST. Ketika suhu lingkungan tinggi, ikatan hidrogen intra- dan inter-molekuler dan interaksi hidrofobik meningkat sehingga mengganggu ikatan hidrogen antara polimer dengan molekul air. Jenis polimer tipe LCST lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan tipe UCST sehingga polimer LCST lebih banyak dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat (Clark & Lipson, 2012). Transisi fase polimer LCST banyak dimanfaatkan untuk sistem penghantaran obat dalam bentuk hidrogel *in situ* yang berbasis pada perbedaan suhu ruang dan suhu tubuh. Sebagai contoh, polimer LCST N-isopropilakrilamid dengan LCST berkisar 32°C dapat mengembang dan membentuk hidrogel setelah diinkubasikan dengan *mesenchymal stem cell* (MSC) tikus selama 30 menit pada suhu 37°C. Sistem hidrogel tersebut kemudian secara perlahan terdegradasi akibat hidrolisis ikatan ester antar polimer. Hal tersebut menunjukkan polimer LCST N-isopropilakrilamid berpotensi

menjadi sistem penghantaran sel dalam *tissue engineering* (Klouda et al., 2011).

### Sumber polimer sensitif suhu

Berdasarkan sumbernya, polimer sensitif suhu terbagi menjadi dua kelas besar, yaitu polimer alami dan polimer sintetik. Polimer alami sensitif suhu meliputi gelatin, chitosan, selulosa, dan derivatnya (Gong et al., 2009; T. H. M. Nguyen et al., 2018; Yeh et al., 2017).. Polimer sintetik sensitif suhu terbagi lagi menjadi kelompok homopolimer dan *block copolymer*. Beberapa contoh homopolimer sensitif suhu adalah poli(N-isopropilakrilamida) dan derivatnya, poli(vinil metil eter), dan poli(propilen oksida) (Sanoj Rejinold et al., 2011; Teichmann et al., 2015). Beberapa contoh *block copolymer* adalah poli( $\epsilon$ -caprolactone)-poli(etilen glikol)-poli( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL-PEG-PCL) dan poli(etilen oksida)-poli(propilen oksida)-poli(etilen oksida) (PEO-PPO-PEO) (Chen et al., 2007; Gong et al., 2009).

### Sintesis polimer sensitif suhu

Sintesis polimer sensitif suhu umumnya dilakukan dengan metode kondensasi kopolimer. Sekarang ini sudah banyak modifikasi monomer dan polimer yang disertai dengan gugus aktif sehingga proses polimerisasi dapat dilakukan dengan cara reaksi substitusi nukleofilik antar monomer. Sebagai contoh, polimerisasi monomer-monomer N-akrilamida dilakukan dengan reaksi antara akrilolil klorida dengan gugus

amin. Karakteristik LCST yang diinginkan dapat dikendalikan dengan mengatur jumlah gugus alkil yang terikat pada atom nitrogen (Uğuzdoğan et al., 2005). Polimer analog poli(etilen glikol) (mPEG) dapat disintesis dengan cara kondensasi PEG-dimetakrilat dengan ditiol. Sifat LCST dari analog PEG dapat diatur dari panjang rantai PEG dan jumlah ikatan rangkap di monomer ditiol. Analog PEG ini kemudian dapat dimanfaatkan sebagai pembuatan hidrogel yang bersifat biodegradabel (N. Wang et al., 2008). Polimer termoresponsif juga dapat disintesis dengan cara adisi. Kopolimer poli(N-isopropilakrilamida)-g-metilselulosa dapat disintesis menggunakan ammonium-persulfat dan N,N,N',N'-tetrametiletildiamin sebagai inisiator. Pemilihan metode sintesis bergantung pada apakah suatu monomer atau polimer yang akan dipolimerisasi lebih lanjut memiliki gugus aktif yang direaksikan atau tidak (Sá-Lima et al., 2011).

### **Aplikasi polimer sensitif suhu dalam biomedik**

Beberapa aplikasi polimer sensitif suhu antara lain untuk sistem penghantaran obat dan hidrogel, *tissue engineering*, dan penghantaran gen.

### *Sistem penghantaran obat dan hidrogel*

Salah satu polimer termosensitif yang dapat membentuk hidrogel secara *in situ* adalah poli( $\epsilon$ -caprolactone)-poli(etilen oksida)-poli( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL-PEO-PCL). Kopolimer triblok ampifilik tersebut tersusun atas PCL yang bersifat hidrofobik dan PEO yang bersifat hidrofilik. Ketika berinteraksi dengan air, bagian hidrofobik akan menolak air sehingga polimer tersebut akan teragregasi dan luas permukaannya mengecil sehingga dapat membentuk sistem misel. Ketika suhu lingkungan di bawah LCST, ikatan hidrofilik antara PEO dengan molekul air banyak terbentuk sehingga PCL-PEO-PCL terlarut. Ketika suhu lingkungan di atas LCST, maka ikatan hidrogen akan melemah dan terjadi pembentukan jembatan hidrofobik sehingga terbentuk konsistensi gel. Bila suhu terus ditingkatkan maka dapat terjadi pemisahan fase antara kopolimer dengan fase air. Dengan mekanisme tersebut, PCL-PEO-PCL berpotensi dijadikan sebagai sistem penghantaran senyawa antikanker (T. H. A. Nguyen & Nguyen, 2010).

Kopolimer triblok ampifilik PCL-PEG-PCL yang dapat membentuk hidrogel secara *in situ* dapat memberikan efek *sustained release* pada lidokain sehingga efek anestesi lokal yang diberikan memiliki durasi yang lebih lama (6,3 jam) dibandingkan dengan larutan lidokain biasa (kurang dari 50 menit) (Gong et al., 2009).

Pada *tissue engineering*, polimer termoresponsif berperan sebagai substrat pembawa yang memungkinkan sel untuk tumbuh dan berproliferasi. Ketika diinjeksikan ke dalam tubuh, suhu lingkungan menjadi lebih besar dari LCST sehingga polimer sensitif suhu akan membentuk fisik gel dan mengenkapsulasi sel secara tiga dimensi (Klouta et al., 2011). Sebagai contoh, penggunaan kopolimer poli(N-isopropilakrilamida)-g-metilselulosa sebagai hidrogel termoresponsif untuk penghantaran kondrosit untuk terapi kerusakan kartilago artikular. Kopolimer tersebut memiliki nilai LCST berkisar pada suhu 32°C. Ketika polimer diinjeksikan ke dalam tubuh maka polimer tersebut akan bertemu dengan suhu lingkungan (37°C) di atas nilai LCST sehingga polimer akan membentuk konsistensi gel dan mengenkapsulasi kultur kondrosit. Polimer tersebut kemudian dapat menjadi media transplantasi kondrosit yang menghasilkan glikosaminoglikan. Kondrosit yang dibawa oleh medium kemudian dapat ditempatkan pada kartilago artikular yang mengalami defek. Struktur gel tersebut secara fisik dapat melindungi kondrosit namun masih bersifat permeabel terhadap nutrisi dan oksigen sehingga kondrosit dapat tumbuh dan berproliferasi di jaringan kartilago yang rusak (Sá-Lima et al., 2011).

Dalam kasus ini, polimer termoresponsif yang digunakan bersifat kationik sehingga pada suhu lingkungan di bawah LCST, polimer dapat membentuk senyawa kompleks dengan DNA anionik. Ketika suhu dinaikkan sampai melewati batas LCST, kompleks polimer-DNA akan terdeposit di permukaan. Pada permukaan tersebut dapat ditambahkan sel dan diinkubasi pada suhu 37°C sehingga transfeksi sel akan meningkat. Salah satu contohnya adalah penggunaan kopolimer blok poli(N-isopropilakrilamida) dengan polietilenimim (PEI) yang tersusun atas monomer akrilamida dan vinilpirrolidone. Kopolimer tersebut memiliki nilai LCST berkisar 32-42°C. Pada suhu tubuh kopolimer ini membentuk kompleks dengan DNA (poliopleks) kemudian teragregasi pada suhu 42°C di mana pembentukan agregat ini akan meningkatkan ekspresi gen (Schwerdt et al., 2008).

### **Laporan klinis pemanfaatan polimer sensitif suhu**

Sebagian besar penelitian pemanfaatan polimer termoresponsif hanya diuji sampai batas uji pre-klinis baik sampai uji *in vitro* menggunakan *cell line* atau uji *in vivo* menggunakan tikus atau mencit. Uji *in vivo* paclitaxel dengan pembawa liposom termoresponsif dilakukan pada mencit yang sebelumnya diinduksi sehingga dicapai volume kanker 100 mm<sup>3</sup>. Subjek umumnya dikelompokkan secara acak menjadi beberapa



kelompok, antara lain satu kelompok kontrol, satu kelompok obat bebas, dua kelompok obat dengan pembawa polimer non-termoresponsif di mana salah satu kelompok diberlakukan hipertermia eksternal, serta dua kelompok obat dengan pembawa polimer sensitif suhu di mana salah satu kelompok diberlakukan hipertermia eksternal (Z. Y. Wang et al., 2016).

Uji klinis pemanfaatan polimer sensitif suhu pada sediaan farmasi juga sudah ada yang berlangsung, yaitu uji klinis ThermoDox. ThermoDox merupakan sediaan doksorubisin yang menggunakan *thermoresponsive liposome* sebagai *nanocarrier*. Uji klinis ThermoDox masih dalam fase III untuk indikasi karsinoma hepatoseluler yang tidak bisa diberlakukan *surgical remove* serta fase II untuk indikasi kanker payudara (Mura et al., 2013).

## KESIMPULAN

Polimer sensitif suhu merupakan polimer yang dapat mengalami perubahan sifat fisikokimia berdasarkan stimulasi perubahan suhu lingkungan. Perubahan sifat fisikokimia yang bersifat dinamis dan reversibel dan dinamis ini dapat dirancang berdasarkan pengaturan rasio dan interaksi monomer penyusun. Sifat ini kemudian dapat diaplikasikan secara biomedik sebagai sistem penghantaran obat, hidrogel, *tissue engineering*, dan penghantaran gen. Pengujian pemanfaatan polimer termoresponsif yang dilaporkan sejauh sebagian besar hanya sampai

batas uji pre-klinis pada mencit atau tikus. Namun, ThermoDox, yaitu doksorubisin dengan pembawa *thermoresponsive liposome*, sudah memasuki uji klinis tahap III dan II.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aryal, S., Hu, C. M. J., & Zhang, L. (2010). Polymer-cisplatin conjugate nanoparticles for acid-responsive drug delivery. *ACS Nano*, 4(1), 251–258. <https://doi.org/10.1021/nn9014032>
- Chen, S., Li, Y., Guo, C., Wang, J., Ma, J., Liang, X., Yang, L. R., & Liu, H. Z. (2007). Temperature-responsive magnetite/PEO - PPO - PEO block copolymer nanoparticles for controlled drug targeting delivery. *Langmuir*, 23(25), 12669–12676. <https://doi.org/10.1021/la702049d>
- Cheng, Y. H., Tsai, T. H., Jhan, Y. Y., Chiu, A. W. H., Tsai, K. L., Chien, C. S., Chiou, S. H., & Liu, C. J. L. (2016). Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment. *Carbohydrate Polymers*, 144, 390–399. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.080>
- Clark, E. A., & Lipson, J. E. G. (2012). LCST and UCST behavior in polymer solutions and blends. *Polymer*, 53(2), 536–545. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2011.11.045>

- Ge, J., Neofytou, E., Cahill, T. J., Beygui, R. E., & Zare, R. N. (2012). Drug release from electric-field-responsive nanoparticles. *ACS Nano*, 6(1), 227–233. <https://doi.org/10.1021/nn203430m>
- Gong, C. Y., Shi, S., Wu, L., Gou, M. L., Yin, Q. Q., Guo, Q. F., Dong, P. W., Zhang, F., Luo, F., Zhao, X., Wei, Y. Q., & Qian, Z. Y. (2009). Biodegradable in situ gel-forming controlled drug delivery system based on thermosensitive PCL-PEG-PCL hydrogel. Part 2: Sol-gel-sol transition and drug delivery behavior. *Acta Biomaterialia*, 5(9), 3358–3370. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.05.025>
- Klouda, L., Perkins, K. R., Watson, B. M., Hacker, M. C., Bryant, S. J., Raphael, R. M., Kurtis Kasper, F., & Mikos, A. G. (2011). Thermoresponsive, in situ cross-linkable hydrogels based on N-isopropylacrylamide: Fabrication, characterization and mesenchymal stem cell encapsulation. *Acta Biomaterialia*, 7(4), 1460–1467. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.12.027>
- Li, W., Huang, L., Ying, X., Jian, Y., Hong, Y., Hu, F., & Du, Y. (2015). Antitumor drug delivery modulated by a polymeric micelle with an upper critical solution temperature. *Angewandte Chemie - International Edition*, 54(10), 3126–3131. <https://doi.org/10.1002/anie.201411524>
- Mura, S., Nicolas, J., & Couvreur, P. (2013). Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. In *Nature Materials* (Vol. 12, Issue 11, pp. 991–1003). <https://doi.org/10.1038/nmat3776>
- Nagase, K., Kobayashi, J., Kikuchi, A., Akiyama, Y., Kanazawa, H., & Okano, T. (2014). Monolithic silica rods grafted with thermoresponsive anionic polymer brushes for high-speed separation of basic biomolecules and peptides. *Biomacromolecules*, 15(4), 1204–1215. <https://doi.org/10.1021/bm401779r>
- Nguyen, T. H. A., & Nguyen, V. C. (2010). Formation of nanoparticles in aqueous solution from poly( $\sigma$ -caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly( $\sigma$ -caprolactone). *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 1(2). <https://doi.org/10.1088/2043-6254/1/2/025012>
- Nguyen, T. H. M., Abueva, C., Ho, H. van, Lee, S. Y., & Lee, B. T. (2018). In vitro and in vivo acute response towards injectable thermosensitive chitosan/TEMPO-oxidized cellulose nanofiber hydrogel. *Carbohydrate Polymers*, 180, 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.032>
- Niskanen, J., & Tenhu, H. (2017). How to manipulate the upper critical solution temperature (UCST)? In *Polymer Chemistry* (Vol. 8, Issue 1, pp. 220–232).



- Royal Society of Chemistry.  
<https://doi.org/10.1039/c6py01612j>
- Oh, S. Y., & Bae, Y. C. (2012). Role of intermolecular interactions for upper and lower critical solution temperature behaviors in polymer solutions: Molecular simulations and thermodynamic modeling. *Polymer*, 53(17), 3772–3779.  
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2012.06.028>
- Paulus, A. S., Heinzler, R., Ooi, H. W., & Franzreb, M. (2015). Temperature-Switchable Agglomeration of Magnetic Particles Designed for Continuous Separation Processes in Biotechnology. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 7(26), 14279–14287.  
<https://doi.org/10.1021/acsami.5b02642>
- Rajan, S. S., Cavera, V. L., Zhang, X., Singh, Y., Chikindas, M. L., & Sinko, P. J. (2014). Polyethylene glycol-based hydrogels for controlled release of the antimicrobial subtilisin for prophylaxis of bacterial vaginosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(5), 2747–2753.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.02446-14>
- Sanoj Rejinold, N., Muthunayanan, M., Divyarani, V. v., Sreerekha, P. R., Chennazhi, K. P., Nair, S. v., Tamura, H., & Jayakumar, R. (2011). Curcumin-loaded biocompatible thermoresponsive polymeric nanoparticles for cancer drug delivery. *Journal of Colloid and Interface Science*, 360(1), 39–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.04.006>
- Sá-Lima, H., Tuzlakoglu, K., Mano, J. F., & Reis, R. L. (2011). Thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide)-g-methylcellulose hydrogel as a three-dimensional extracellular matrix for cartilage-engineered applications. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 98 A(4), 596–603.  
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.33140>
- Schwerdt, A., Zintchenko, A., Concia, M., Roesen, N., Fisher, K., Lindner, L. H., Issels, R., Wagner, E., & Ogris, M. (2008). Hyperthermia-induced targeting of thermosensitive gene carriers to tumors. *Human Gene Therapy*, 19(11), 1283–1292.  
<https://doi.org/10.1089/hum.2008.064>
- Teichmann, J., Nitschke, M., Pette, D., Valtink, M., Gramm, S., Härtel, F. v., Noll, T., Funk, R. H. W., Engelmann, K., & Werner, C. (2015). Thermoresponsive cell culture carriers based on poly(vinyl methyl ether) - The effect of biomolecular ligands to balance cell adhesion and stimulated detachment. *Science and Technology of Advanced Materials*, 16(4).  
<https://doi.org/10.1088/1468-6996/16/4/045003>
- Uğuzdoğan, E., Çamli, T., Kabasakal, O. S., Patir, S., Öztürk, E., Denkbaş, E. B., & Tuncel, A. (2005). A new temperature-

- sensitive polymer: <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1122674>
- Poly(ethoxypropylacrylamide). *European Polymer Journal*, 41(9), 2142–2149. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2005.04.007>
- Wang, N., Dong, A., Radosz, M., & Shen, Y. (2008). Thermoresponsive degradable poly(ethylene glycol) analogues. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 84(1), 148–157. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31466>
- Wang, Z. Y., Zhang, H., Yang, Y., Xie, X. Y., Yang, Y. F., Li, Z., Li, Y., Gong, W., Yu, F. L., Yang, Z., Li, M. Y., & Mei, X. G. (2016). Preparation, characterization, and efficacy of thermosensitive liposomes containing paclitaxel. *Drug Delivery*, 23(4), 1222–1231.
- Yeh, M. Y., Zhao, J. Y., Hsieh, Y. R., Lin, J. H., Chen, F. Y., Chakravarthy, R. D., Chung, P. C., Lin, H. C., & Hung, S. C. (2017). Reverse thermo-responsive hydrogels prepared from Pluronic F127 and gelatin composite materials. *RSC Advances*, 7(34), 21252–21257. <https://doi.org/10.1039/c7ra01118k>
- Zhao, F., Wu, D., Yao, D., Guo, R., Wang, W., Dong, A., Kong, D., & Zhang, J. (2017). An injectable particle-hydrogel hybrid system for glucose-regulatory insulin delivery. *Acta Biomaterialia*, 64, 334–345. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.09.044>