

УДК 544.773.432:615.272+66.095.26

ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



М. В. ГРИГОРЬЕВА

Институт биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины, Киев

E-mail: mayagrigorieva@gmail.com

В обзоре проанализированы полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений (БАС): лекарственных веществ (ЛВ), пептидов, протеинов, гормонов. Показаны возможности создания для таких систем матриц, синтезированных на основе природных (желатин, полисахариды, производные целлюлозы, хитозан, протеины шелка) и синтетических (алифатические полиэфиры, полиметакриловая кислота, полиэтиленгликоли, полиамиды, полиуретаны, гидрогели и т. д.) полимеров. Представлена классификация полимерных систем в зависимости от механизма высвобождения ЛВ: контролируемая диффузия, гидролитическая и ферментативная деструкция, набухание. Описаны технологии, позволяющие варьировать время контролируемого высвобождения БАС из полимерной системы от нескольких минут (наночастицы) до месяцев (матрицы, резервуары) и более (имплантаты).

Ключевые слова: полимерные системы, биологически активные соединения, контролируемое высвобождение.

Полимерные системы с контролируемым высвобождением БАС — это специально сконструированные надмолекулярные соединения, в которых полимерный носитель и активное вещество (например, лекарства, пептиды, ферменты, гормоны) образуют комплекс, обладающий, помимо заданной физиологической активности, регулируемой фармакокинетикой [1]. При создании полимерных систем с БАС, преимущественно лекарственными веществами, выбор полимера определяют не только его свойства, т. е. биосовместимость, способность к биодеструкции, молекулярная масса (ММ), молекулярно-массовое распределение (ММР), физико-механические свойства, степень кристалличности, пористость, вязкость и т. д. [1–2], но и возможность реализовать механизм контролируемого высвобождения ЛВ. В настоящее время полимеры с иммобилизованными ЛВ успешно используют при разработке материалов для протезирования, стентов, имплантатов, полимерных систем доставки лекарств [3–6].

Инновационные технологии, применяемые для повышения эффективности систем с контролируемым высвобождением ЛВ, направлены главным образом на препрограммирование таких систем, включая ферментативную и гидролитическую деструкцию, влияние pH, магнитного, ультразвукового и электрического полей, температуры, света, механической стимуляции. Технология контролируемого высвобождения позволяет решать проблемы, возникающие при использовании активных соединений и когда необходимо обеспечить: (1) постоянную концентрацию терапевтически активного соединения в крови; (2) предсказуемую и воспроизводимую скорость высвобождения на протяжении длительного периода времени; (3) защиту биоактивных соединений, имеющих очень короткий период полураспада; (4) устранение побочных эффектов лекарств и частое дозирование; (5) оптимизацию терапии и повышение степени согласия пациента; (6) решение проблем, связанных со стабильностью лекарств [7].

Системы с контролируемым высвобождением способны поставлять ЛВ в одних случаях с активным его высвобождением в начале процесса, а в других — медленно и продолжительно. Ниже (рис. 1) приведены схемы типичных графиков (профили), описывающие процесс контролируемого высвобождения ЛВ.

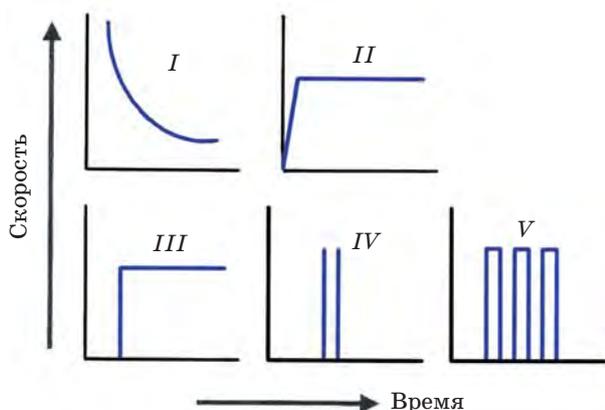


Рис. 1. Разные типы профилей высвобождения ЛВ [7]:

I — скорость высвобождения снижается экспоненциально; *II* — постоянная скорость высвобождения, соответствующая кинетике нулевого порядка; *III* — высвобождение нулевого порядка с существенным запаздыванием; *IV* — пульсирующее высвобождение с запаздыванием; *V* — многократное высвобождение с постоянной величиной запаздывания между периодами высвобождения

Полимерные системы с контролируемым высвобождением ЛВ, разрешенные к продаже, описываются кинетикой нулевого порядка (рис. 2), их терапевтический уровень находится в диапазоне между токсическим и неэффективным уровнями. При этом концентрация лекарства в крови зависит от количества высвобождающегося из системы ЛВ. Вместе с тем, даже если концентрация ЛВ в плазме остается постоянной, небольшие колебания всегда присутствуют, отражая такие факторы, как физическая активность, эмоциональное состояние, еда, сон и т. д.



Рис. 2. Схема, иллюстрирующая контролируемое высвобождение ЛВ (кинетика нулевого порядка) [7]

Классификация полимерных систем с контролируемым высвобождением БАС

В работе [1] дана классификация полимеров с собственной физиологической активностью, охватывающая нейтральные полимеры, поликатионы, полианионы, синтетические аналоги нуклеиновых кислот и полимеры с другими функциональными группами. Там же описаны основные классы полимерных носителей БАС и ЛВ: гомополимеры (полиметакриловая кислота, поливиниловый спирт, поли-N-[2-гидроксипропил] акриламид), гетероцепные (полиэтиленимины, полиэтиленгликоли, поли- α -L-аминокислоты, полиамиды, полиэферы, полифосфазены) и биополимеры (полисахариды, протеины, нуклеиновые кислоты), а также три основные группы полимеров с иммобилизованными БАС в зависимости от места их действия: вне (ингибиторы ферментов, антикоагулянты, антибиотики), на поверхности (производные некоторых гормонов) и внутри клетки (большинство физиологически активных полимеров). В работе [7] полимерные системы на основе гидрогелей с ЛВ были представлены по механизму их высвобождения (рис. 3). Вместе с тем следует отметить, что деление это достаточно условно, поскольку у многих из них характер высвобождения ЛВ — комбинированный.

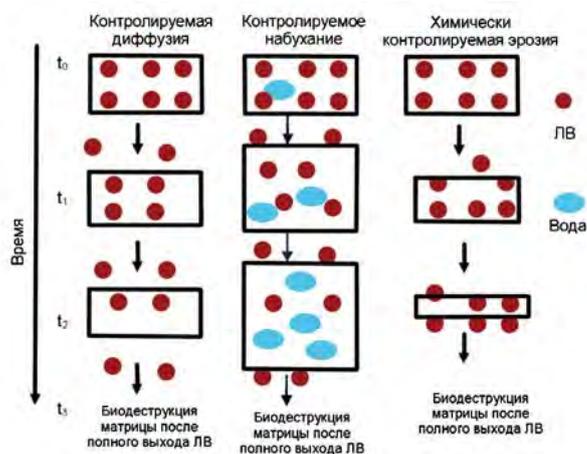


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая три механизма контролируемого высвобождения ЛВ из полимерной матрицы [7]

Системы с контролируемой диффузией

Для этой группы систем в зависимости от структуры и свойств полимеров характерны три главных механизма высвобождения ЛВ [8]: биодеградация или эрозия полимерной системы, происходящая с поверхности

с высвобождением активного агента; высвобождение ЛВ через каналы или поры внутри неэродлируемых полимерных матриц; высвобождение ЛВ через полимерную проницаемую мембрану. Все три механизма описываются различными кинетическими профилями высвобождения.

В полимерных системах с контролируемой диффузией ЛВ не образует химической связи с полимером, его высвобождение происходит в результате диффузии через полимерную мембрану или деструкции полимера (рис. 4). Полимерные системы представлены в основном диффузными мембранными системами (резервуарами) либо монолитными системами (матрицами).



Рис. 4. Схематическое изображение трех типов диффузных систем контролируемой доставки ЛВ на полимерной основе [7]

В мембранных системах ЛВ находится внутри резервуара или капсулы, и продолжительность его диффузии наружу зависит от того, как долго ЛВ поддерживается внутри системы в насыщенном состоянии до полного ее истощения. Недостатком таких систем является характер кинетики высвобождения ЛВ первого порядка со снижением скорости, в то время как необходимо обеспечить постоянную скорость высвобождения ЛВ. Например, мембраны, синтезированные на основе поливинилового спирта и хитозана, с иммобилизованным простагландином E_1 показали хорошую проницаемость для ЛВ, совместимость с кровью и заметное снижение прикрепления тромбоцитов к поверхности при формировании фибриногенного покрытия [7]. Однако скорость высвобождения E_1 снижалась экспоненциально, и диффузия была ограниченной.

В настоящее время технику микрокапсулирования как возможную альтернативу иммуносупрессии используют для иммоби-

лизации клеток и ЛВ. В работе [9] изучали длительное высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), усиливающего ангиогенез в периферийных тканях, из кальцийальгинатных гидрогелей, покрытых гепарином и хитозаном. Установлено, что высвобождение VEGF из гепаринизированных, покрытых хитозаном альгинатных капсул определялось не только диффузией из гидрогеля, но и присутствием гепарина на его поверхности. Хитозанальгинатные капсулы с гепарином высвобождали VEGF *in vitro* постепенно в течение 10 дней. Полученные результаты позволяют предположить, что локальная пролонгированная доставка VEGF гепаринизированными микрокапсулами будет стимулировать образование новых сосудов *in vivo*.

Пористые полиметилметакрилатные (PMMA) конструкции с включенными микросферами, «нагруженные» антибиотиком широкого спектра действия — колистином, исследовали в работе [10]. Микросферы, синтезированные на основе поли(молочной-согликолевой кислоты, PLGA) смешивали с пудрой из костного цемента и PMMA с добавлением метилметакрилата и карбоксиметилцеллюлозы (СМС). Установлено, что высвобождение колистина из PMMA/СМС/PLGA-конструкций зависит от соотношения массового процента (wt%) СМС и PLGA. При соотношении 40–50% СМС к 10–15% PLGA в составе композиции колистин непрерывно высвобождался в течение 5 недель.

В работе [11] исследовали *in vitro* таблетки теофиллина, покрытые биополимерной пленкой на основе протеина шелка — фиброина *B. mori* и карбодиимида. Установлено, что пленки из сшитого карбодиимидом фиброина *B. mori* были механически более стабильными и обеспечивали контролируемое высвобождение ЛВ в течение длительного периода времени с кинетикой нулевого порядка, а многократное покрытие позволяло варьировать константу скорости высвобождения. Различные макромолекулярные соединения (FITC-меченые декстраны, пероксидаза хрена и лизоцим) покрывали полимерной капсулой на основе фиброина *B. mori* и изучали как макромолекулярные модели с контролируемым высвобождением ЛВ. В исследованиях *in vitro* показано, что увеличение молекулярной массы макромолекулярных агентов тормозит их высвобождение.

В качестве трансдермальной энантиоселективной системы изучали молекулярно-импринтированные полимеры (MIP) на основе целлюлозной мембраны, селективной для

S-пропронолола (β -адреноблокатор, действующий, как на β 1-, так и на β 2-адренорецепторы) [12]. Наряду с этим было исследовано влияние полимерного резервуара (на основе полксамера и хитозана) на энантиоселективную доставку ЛВ. Хитозановый гель показал отличную селективность для доставки энантиомеров R- и S-пропронолола через иссеченный фрагмент кожи крысы. В опытах *in vivo* была установлена селективность разработанных трансдермов для контролируемой доставки S-изомеров пропронолола.

В монолитных системах ЛВ растворено или гомогенно диспергировано в биодеструктурируемых матрицах, синтезированных преимущественно на основе алифатических полиэфиров, таких как поли(молочная кислота) — PLA, поли(гликолевая кислота) — PGA, сополимеры молочной и гликолевой кислот — PLGA, поли(ϵ -капролактоны) — PCL, полимеры акриловой и метакриловой кислот — AA, MAA, а также насыщенных сульфокислот [13–16]. Поли(α -гидроксикислоты) были в числе первых материалов, используемых для систем с контролируемым высвобождением ЛВ. Таблетированные формы ЛВ с полимерным монолитным покрытием широко используют при изготовлении пероральных лекарственных форм [17]. Так, разработаны PLA-таблетки с антимикробным [18, 19], противовоспалительным [20], противоопухолевым [21], гормональным [22] действием. Хорошие результаты показали блочные сополимеры (диблок, триблок и т. д.), а также «звездчатые» (star-shaped block) PLGA, содержащие биодеструктурируемые полиэферы, полиэтиленгликоли (PEG), успешно прошедшие доклинические исследования [4].

Кроме того, в настоящее время пленки на основе полиоксикислот, нагруженные ЛВ, с успехом применяются в качестве покрытий в различных медицинских устройствах, как рассасывающийся шовный материал, а также при создании кровеносных сосудов. Например, PLA-пленки с тетрациклином используют для периодонтальной терапии [16], с гентамицином — для локальной обработки при костных инфекциях, а с дексаметазоном — как покрытие для стентов [18]. В работе [23] PLA-пленки с гуаифенезином и с иприфлавоном исследовали как потенциально возможные покрытия для стентов. Экспериментальные результаты показали, что при низких концентрациях лекарств высвобождение гуаифенезина контролируется скоростью биодеструкции PLA, в то время как при высоких концентрациях

взрывной эффект является доминирующим в механизме высвобождения. С другой стороны, высокая концентрация гуаифенезина продуцирует увеличение пористости в PLA-матрице, приводя к ускорению биодеструкции и к увеличению скорости высвобождения ЛВ.

В другой работе [24] установлено, что функциональные группы полимерного матрикса могут также снижать высвобождение анионзаряженных ЛВ. Например, полимеры на основе 2-гидроксиэтилметакрилата и сополимеров 4-винилпирролидона или N-(3-аминопропил)метакриламида пролонгированно (более одной недели) высвобождали ЛВ без изменения механических свойств полимерной сетки.

Сшитые полимерные системы на основе поли(2-гидроксиэтилметакрилата-согетилметакрилата) и поливинилового спирта были исследованы как потенциальные матрицы для иммобилизации ЛВ [25]. В экспериментах по высвобождению из них теофиллина, триамтерена, окспренолола, буфломедила, витамина B₁₂, декстрана, инсулина и миоглобина было установлено, что скорость высвобождения снижалась с увеличением молекулярной массы исследуемых соединений.

Наряду с синтетическими в таких системах применяют и полимеры природного происхождения: желатин, крахмал, циклодекстрины, хитозан. Механизм и скорость высвобождения ибупрофена из таблеток, покрытых матрицей, синтезированной на основе лактозы, целлюлозы и крахмала, были исследованы в работе [26]. Показано, что кинетику высвобождения ибупрофена можно варьировать, меняя соотношение компонентов матрицы.

Изучено влияние полиионных комплексов на высвобождение теофиллина через гидрофильную матрицу, сформированную производными декстрана [27]. Таблетки теофиллина были изготовлены с использованием полимерного покрытия на основе карбоксиметилдекстрана (CMD), смеси CMD и [2-(диэтиламино)этил]декстрана (EA), а также сульфата декстрана (DS) и EA. Исследовали факторы, влияющие на абсорбцию ЛВ, такие как гидратация, плотность полимера и его набухание. В исследованиях *in vitro/in vivo* установлена хорошая корреляция между абсорбционными профилями таблеток, покрытых CMD/EA- и DS/EA-смесью.

В работе [28] исследованы процессы взаимодействия ибупрофена с катионными целлюлозами [Celguat[®] H-100(PQ-4) и SC-230M (PQ-10)], катионными смолами (Escopol[®] 261-

S и 14-S) и их влияние на свойства водных дисперсий и гидрогелей. Ибупрофен (амфифильное, противовоспалительное ЛВ) способен сорбироваться на полимере за счет образования гидрофобных и электростатических связей. Установлено, что гидрогели, приготовленные из этих катионных полисахаридов, поглощали значительное количество (до 15 г/г) ибупрофена и проявляли pH-зависимое высвобождение ЛВ. При кислых значениях pH средство ЛВ–полимер сохранялось, препятствуя высвобождению лекарства, а при pH 8,0 связи разрывались, и процесс высвобождения ЛВ поддерживался более 4 ч.

N-ацетилированные хитозаны с хлоридами жирных кислот (C_6-C_{16}) изучали в качестве матриц для контролируемого высвобождения ЛВ [29]. Показано, что механические свойства и кинетика высвобождения были лучше у таблеток на основе композиции пальмитоил–хитозан (степень замещения 40–50%) и с 20% -м наполнением ацетаминофеном.

В настоящее время для создания пролонгированных форм с контролируемым высвобождением ЛВ в качестве полимерных матриц было предложено новое поколение комбинированных полусинтетических полимеров. В работе [30] исследовали высвобождение протеинов из гидрогелей на основе рекомбинантного желатина (HU4), модифицированного метилметакрилатом. HU4 содержал частичную последовательность аминокислот, подобную $\alpha 1$ -цепи типа I коллагена человека. Полученные гидрогели имели размер пор (ζ) ≥ 26 нм, который был определен методом динамического механического анализа (ДМА). Коэффициент диффузии включенных в гели модельных протеинов, лизоцима и трипсина имел значение между $5,0 \cdot 10^{-7}$ и $4,0 \cdot 10^{-8}$ $\text{см}^2/\text{с}^{-1}$. Высвобождение ниже физиологической концентрации эффективно контролировали, варьируя размеры ячеек бифазного гидрогеля путем взаимодействия протеинов с желатином, регулируя таким образом плотность шивки композиции.

Химически контролируемые системы

В этой группе высвобождение ЛВ, присоединенных к полимерному носителю физической или химической связью, происходит в процессе гидролитического или ферментативного разрушения этих связей (рис. 5).

Высвобождение ЛВ осуществляется по одному из следующих механизмов [7]: 1) постепенная биодеградация полимерной

системы с иммобилизованным ЛВ; 2) разрушение связей между ЛВ и полимером; 3) диффузия ЛВ из биодеструктурирующих микросфер.



Рис. 5. Фрагменты случайного и привитого сополимеров, входящих в состав гидрогелей [33]

1. Водорастворимые биодеструктурируемые полимерные системы

Для таких систем используют в основном водорастворимые полимеры. Препараты на их основе предназначены для введения в кровеносное русло в виде инъекций, поэтому чаще всего используют хорошо изученные полимеры, которые входят в состав кровезаменителей, — декстран, поли-N-винилпирролидон, поли-N-(2-гидроксипропил)метакриламид, связанные своими функциональными группами с ЛВ. Содержащиеся в них боковые амидные и гидроксильные группы определяют растворимость в воде всей системы, а «вектор» (лиганд, биофор) — моно- и олигосахара, протеины, гормоны, антитела, α - и β -адренорецепторы — обеспечивает узнавание клеток-мишеней, что способствует целенаправленной доставке ЛВ. Важно также, чтобы продукты метаболизма таких систем не были токсичными (тератогенными), канцерогенными и т. д. Такая сложная полимерная система контролируемой доставки ЛВ, так называемая модель Рингсдорфа–Копечека, представляет группу полимеров «прививочного» типа. Чаще всего это гидрогели на основе акриламида и акриловой кислоты с привитым крахмалом, а также желатина, модифицированного диальдегидом полиэтиленгликоля (PEG), водорастворимые гидрогели на основе α -оксикислот и PEG.

В работе [31] описаны потенциальные водорастворимые полимерные носители ЛВ на основе N-(2-гидроксипропил)метакриламида (HPMA). Были исследованы три типа конъюгатов: (а) HPMA-сополимеры, содержащие олигопептиды с присоединенными

к концу цепи противоопухолевыми ЛВ (дауномицин, адриамицин); (б) конъюгаты сополимеров HPMA с хлорином e₆; (в) HPMA-конъюгаты с 5-аминосалициловой кислотой (5-ASA). ЛВ (а) и (б) — липосомотропные. С присоединением к конъюгатам вектора (глюкозамин или антитела) их концентрация в тканях-мишенях увеличивалась, что свидетельствовало о снижении токсичности и иммуногенности ЛВ, присоединенных к HPMA [32].

Биодеструктурируемые гидрогели были синтезированы свободной радикальной полимеризацией акриламида и акриловой кислоты с добавлением сополимера крахмала и этилвинилового спирта (рис. 5). В работе исследовали набухание как функцию от pH в различных буферных растворах, изучали воднотранспортный механизм, определяющий характер набухания, а также деструкцию полимеров. Было установлено, что деструкция гидрогелей в физиологическом растворе происходит в течение 90 дней (определяли потерю массы, фрагменты гидрогеля анализировали методом ¹H NMR, ДМА).

Как уже отмечалось, в случае ковалентного присоединения ЛВ к гидрогелевому матриксу его высвобождение контролируется главным образом скоростью расщепления связи между полимером и ЛВ. Модификация лекарственных аналогов и присоединение их к полимеру приводят к возрастанию времени высвобождения ЛВ. Присоединив в качестве модельного ЛВ паклитаксел к этиленгликолевому мономеру, определили, что при изменении длины линкера с 3-сульфонилпропионила на 4-сульфонилбутирил время высвобождения ЛВ изменилось от 4,2±0,1 до 14,0±0,2 дней [34].

Установлено, что включение в полимерную систему доставки ЛВ в качестве подвесных групп (pendant groups — «подвески») β-циклодекстринов (β-CD) изменяет взаимодействие ЛВ–полимер, что позволяет модифицировать механизм высвобождения [35, 36]. Как известно, CD — циклические олигосахариды, состоящие из α-1,4-D-глюкопиранозных единиц с внутренними гидрофобными полостями. Такая структура дает возможность включать молекулы ЛВ без образования ковалентной связи. Авторы синтезировали полимеры с β-CD-«подвесками» и исследовали контролируемое высвобождение из гидрогелей, синтезированных сополимеризацией моновинилциклодекстринового мономера и 2-гидроксиэтилакрилата (рис. 6) [37]. Структура и свойства этих гидрогелей были охарактеризованы FTIR, DSC,

TGA, измерено их набухание. Установлено, что коэффициент набухания исследуемых гидрогелей может оставаться неизменно стабильным в диапазоне pH от 1,4 до 7,4 и не зависит от изменения концентрации NaCl. Характер контролируемого высвобождения из этих гидрогелей исследовали на модельном препарате *N*-ацет-5-метокситриптамине (MEL, мелатонин). Полученные результаты показали, что диффузия и проникновение MEL из гидрогелей является доминирующим фактором для наблюдаемого процесса высвобождения (рис. 6).

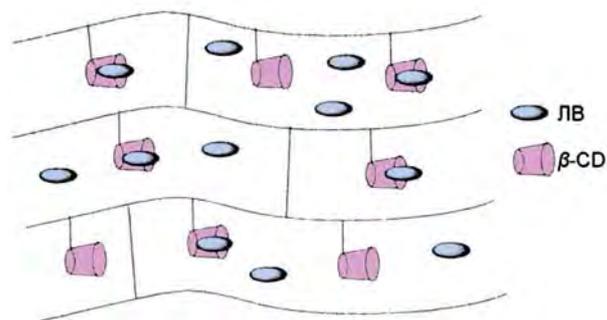


Рис. 6. Схема высвобождения ЛВ из гидрогеля с β-CD-«подвесками» [37]

Поли(гидроксиметилметакрилатные) гели были получены на основе глицидилметакрилата и взятого в разных пропорциях β-CD, присоединенного к сетке взаимодействием с глицидиловыми группами. Показано, что «загруженный» диклофенаком гидрогель с β-CD обеспечивает стабильное высвобождение ЛВ до 2 недель и благодаря своим свойствам может быть применен для мягких контактных линз [38].

Одно из новых направлений в генной терапии — создание систем для точной доставки генов. В работе [39] в качестве векторов для доставки генов изучали поли(амидоамины) с подвесными аминобутилгруппами. Поли(аминобутил) с аминобутиловыми группами (РАА–АВ) проявлял лучшую цито- и тканевую совместимость, чем полиэтиленимин (РЕИ) 25 кДа. Авторы полагают, что результаты исследований позволяют предлагать РАА–АВ в качестве потенциальных систем для доставки генов.

2. Нерастворимые биодеструктурируемые полимерные системы

К группе медленно деструктурируемых полимерных систем относят полиуретаны (ПУ), которые благодаря своим физико-хи-

мическим свойствам, биосовместимости и способности к биодеградации успешно применяются в медицине. И если в 1970-е и 1980-е гг. их изучали преимущественно как материалы, контактирующие с кровью, и считали подходящими полимерами для долгосрочных кардиососудистых имплантатов, то позднее стали применять при создании макромолекулярных терапевтических систем, в качестве покрытий для стентов и грудных имплантатов. Полиуретановые депоформы ЛВ описаны нами в работах [40–42]. Методом обращенно-фазовой ВЭЖХ была исследована *in vitro* и *in vivo* кинетика высвобождения ЛВ из полиуретановых матриц. Показано, что высвобождение ЛВ происходит в основном за счет диффузии с поверхности полимерной системы на ранних (2 нед), а затем и на поздних (6 мес и более) сроках за счет гидролиза и энзиматического расщепления полимерной матрицы.

В последние годы благодаря интенсивному развитию биомедицинской инженерии ПУ нашли применение в области тканевой инженерии [43–46]. Биодеградируемые полиуретаны были предложены в форме инъекций либо как преформирующая подложка для тканей в ортопедии и других областях [45]. Были изучены двухкомпонентные преполимерные системы (преполимер А и В), состоящие из молочной и гликолевой кислот, пентаэритритола (PE) и этиллизиндиизоцианата (ELDI). Исследовали серию сшитых пористых и непористых полиуретанов, полученных на основе смеси преполимеров А и В, а также образцы с добавлением β -трикальцийфосфата (5 мк, 10%). Изучение биодеградации *in vivo* показало, что полимер не агрессивен к тканевому ответу, что подтверждается ростом новых костных тканей и постепенной деградацией полимера на протяжении 6 мес наблюдений.

В работе [46] изучали биодеградируемые ПУ на основе линейных, алифатических диизоцианатов, поликапролактонов и антимикробного лекарства фторгуинолона. Результатом наблюдений за чувствительностью макрофагов и связанных с ними энзимов стал концептуальный дизайн группы лекарственных полимеров (Epidel™), высвобождающих ЛВ по механизму обратной связи [47]. Имплантированный ПУ активирует макрофаги и, как следствие, повышается активность энзимов; в свою очередь, несвязанный антибактериальный агент высвобождается в результате деградации ПУ-системы. После выздоровления активность энзимов уменьшается и, следовательно, будет понижаться и высвобождение антибиотика.

Системы с контролируемым набуханием

Полимерные системы с контролируемым набуханием представлены преимущественно гидрогелями, которые обладают уникальными физическими свойствами благодаря своей трехмерной сетчатой структуре и способности набухать в воде. За последние 10 лет большинство опубликованных работ, посвященных полимерным носителям ЛВ, в основном сосредоточены на исследованиях гидрогелей, синтезированных на основе модифицированных натуральных или синтетических полимеров. Гидрогели на основе природных полимеров часто имеют недостаточную механическую прочность и могут содержать патогены или вызывать иммунные/воспалительные ответы, но при этом являются биосовместимыми, биодеградируемыми и биологически узнаваемыми. С другой стороны, гидрогели, созданные на основе синтетических полимеров, обладают заданными структурой и свойствами.

Известно, что высокое содержание воды в гидрогелях способствует быстрому высвобождению из них ЛВ. В большинстве работ для увеличения продолжительности высвобождения ЛВ из гидрогеля используют два направления: физическое [48] или химическое [49] взаимодействие ЛВ с матрицей (рис. 7) [50], а для упрочнения гидрогеля, как правило, применяют низкомолекулярные сшиватели, природа которых определяется типом сшиваемых групп. Например, регулируя плотность сшивки гидрогеля, можно влиять на последующее высвобождение ЛВ, которое одновременно включает абсорбцию воды и десорбцию ЛВ и оценивается зависимостью коэффициента диффузии ЛВ через сетку гидрогеля [51]. В случае ковалентного присоединения ЛВ к гидрогелевому матриксу высвобождение ЛВ контролируется главным образом скоростью расщепления связи между полимером и ЛВ. Модификация лекарственных аналогов и их присоединение к полимеру приводят к удлинению времени высвобождения ЛВ [52].

Тем не менее, несмотря на многие положительные свойства, применение гидрогелей имеет существенные ограничения. Низкий предел прочности многих гидрогелей препятствует их использованию в качестве носителей ЛВ. Количество и гомогенность «загрузки» ЛВ в гидрогели чаще всего лимитировано, частично в случае гидрофобности лекарств. Кроме того, как уже отмечалось, высокое содержание воды и крупные поры большинства гидрогелей часто обуславливают сравнитель-

но быстрое высвобождение лекарств — от нескольких часов до нескольких дней.

Поиск путей снижения скорости высвобождения ЛВ из гидрогелей, а также необходимость устранения многих сопутствующих трудностей привели к созданию моделируемых систем высвобождения ЛВ. В этих системах высвобождение ЛВ контролируется изменением параметров окружающей среды, таких как температура, pH, ионная сила, электрическое поле, электромагнитное излучение или УФ-свет.

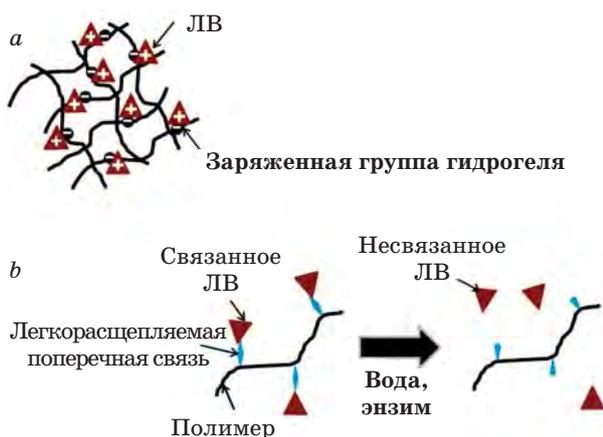


Рис. 7. Схема усиления взаимодействия между ЛВ и полимерным гелем с целью замедления высвобождения ЛВ [50]:

а — физическое взаимодействие; б — химическое взаимодействие

Системы высвобождения, чувствительные к температуре, способны набухать или сжиматься в результате изменения температуры окружающей среды. Термочувствительные гидрогели делят на термоотрицательные, термположительные и термообратимые.

Термоотрицательные гидрогели на основе полимеров имеют нижнюю критическую температуру растворения (LCST), ниже которой полимер набухает в растворе, а при повышении температуры — уменьшает свой объем. Это обусловлено тем, что при температуре ниже LCST (период энтальпии) образуются водородные связи между полимером и молекулами воды, в результате полимер набухает, а когда температура выше LCST (период энтропии), доминируют гидрофобные взаимодействия и полимер сжимается [53]. Таким образом, при температуре выше 32 °C происходит переход макромолекулы полимера из конформации набухшего в воде клубка в дегидратированную глобулярную структуру (фазовое превращение). Примером термоотрицательного гидрогеля может быть хорошо известный полимер с LCST

32 °C — поли(*N*-изопропилакриламид) (PNIPA). В настоящее время выполнено много работ по модификации свойств PNIPA с целью варьирования температуры и скорости коллапса гидрогеля. LCST полимеров можно варьировать, используя реакции сополимеризации. Такая стратегия моделирования LCST-полимера обусловлена наличием гидрофобных и гидрофильных связей в структуре полимера. Сополимеризация с гидрофобными мономерами приводит к снижению LCST, а с гидрофильными — к повышению. Например, когда происходит сополимеризация с гидрофильными мономерами, такими как акриламида (при 18% его в полимере), LCST увеличивается до 45 °C, в то время как включение в состав полимера около 40% гидрофобного *N*-*t*-бутил акриламида (*N*-*t*-BAAm) снижает LCST до 10 °C [54].

Взаимопроникающие полимерные сетки (ВПС) на основе PNIPA и хитозана, полученные методом свободной радикальной полимеризации [55], были классифицированы как термоиндуцируемые. Так, изменение pH с 8,0 до 3,0 увеличивало LCST с 32 до 34 °C. В то же время показано, что PNIPA/хитозан ВПС имели заметное сродство к диклофенаку по сравнению с немодифицированным гидрогелем и поддерживали его высвобождение более 8 ч в 0,9% -й раствор NaCl или в буферный раствор с pH 8,0. Описаны и некоторые другие полимеры, принадлежащие к семейству PNIPA, в частности триблок-сополимеры PNIPA-поли(фосфорилхолин)-PNIPA с LCST выше 32 °C [56], наногидрогели на основе PNIPA-акриламида [57], поли(*N*-CL)-1-пропилметакриламид (LCST ≈ 30 °C) [58].

Известны также гидрогели на основе графт-сополимеров PNIPA, способные коллапсировать при 32 и 34 °C, что позволяет высвобождать ЛВ при повышенной температуре. Например, полимерные микросферы, приготовленные на основе графт-сополимера PNIPA и PMAA, «нагруженные» доксорубицином, высвобождали его в течение 54 ч при 40 °C [59], а гель на основе PNIPA и PEG с липосомами показал температурозависимое высвобождение кальцемина из липосом [60].

У термположительных гидрогелей есть верхняя критическая температура растворения (UCST). Такие гидрогели сжимаются при температуре ниже UCST. Поликапролактоны (PCL) или их сополимеры с гликолевой кислотой были скомбинированы с поли(этиленгликолем) в триблок- и диблок-формы [61], обеспечивающие пролонгированное

высвобождение. Полимеры высвобождали FITC-меченный БСА более 30 дней благодаря низкому содержанию воды (по сравнению с полксамерами) и стабильности PEG-PCL-сополимеров [61].

Термообратимые гели чаще всего синтезируют на основе поли(этиленоксид)-b-поли(пропиленоксид)-b-поли(этиленоксида) (Pluronic, Tetronics, Pluronic) [7,62]. Недавно была разработана новая серия биодеструктурируемых триблок-сополимеров. Полимеры на их основе, состоящие из поли(этиленгликоль)-поли(D,L-молочной-соглицеволевой кислот)-поли(этиленгликоля) (PEG-PLGA-PEG) [62], или PLGA-PEG-PLGA [63], были рассмотрены как стабильные инъекционные системы доставки ЛВ.

В структуре pH-чувствительных систем высвобождения содержатся кислые или основные группы, которые присоединяют или отдают протоны в зависимости от изменения pH окружающей среды. Так, с повышением pH набухание гидрогеля возрастает, если он содержит слабокислые группы, и уменьшается, если слабощелочные [64]. Большинство анион-pH-чувствительных полимеров синтезированы на основе полиакриловой кислоты (ПАА) или ее производных. Известны исследования, в которых изучали гидрогели в качестве полимерных носителей ЛВ, полученных на основе полиметакриловой кислоты (РМАА), поли(этиленimina) и поли-(L-лизина) [65].

Следует отметить, что для получения композиционных гидрогелей используют разные технологии: от смешивания растворов готовых полимеров и их связывания за счет физического или химического взаимодействия до синтеза из мономеров с образованием блок- и привитых сополимеров и ВПС. Комбинация в ВПС РМАА и РNIPА делает гидрогель как pH-, так и термочувствительным [66]. Авторы [67] разработали pH- и термочувствительные микросферы из биодеструктурируемого и биосовместимого природного полимера — пулулана. Было показано, что в фосфатном буфере с pH 7,4 pH/термочувствительные микросферы обладают температурой фазового перехода, близкой к температуре человека. Были также исследованы профили загрузки и высвобождения лизоцима, взятого в качестве молекулярной модели.

Прививка гидрофильных мономеров на РNIPА, если прививаемый мономер является ионным соединением, делает такой полимер чувствительным к изменению pH. Так, прививка на РNIPА итаконовой кислоты,

карбоксильные группы которой обеспечивают специфическую сорбцию гидрогелем лидокаина (содержащего группы основного характера), при изменении pH приводит к контролируемому высвобождению ЛВ [68]. Сначала выделяется неспецифически сорбированный лидокаин, содержащийся в порах гидрогеля, при снижении pH до 5,5 ($pK^1_{\text{соон}} 5,44$) высвобождается вторая порция ЛВ, а при pH 2,0, что значительно ниже pK второй карбоксильной группы итаконовой кислоты ($pK^2_{\text{соон}} 3,85$), происходит «взрывное» высвобождение ЛВ.

В работе [69] описан синтез и даны характеристики новых pH-чувствительных гидрогелевых микросфер с кетопрофеном, синтезированных на основе карбоксиметилцеллюлозы и сополимера полиакриламида и альгината натрия. Показано, что набухание микросфер и высвобождение ЛВ существенно снижалось при изменении pH с кислого значения на щелочное ($P < 0,05$).

Магниточувствительные системы высвобождения — это магнитоуправляемые носители, например микросферы, в полимерной матрице которых содержатся, помимо лекарств, мелкодисперсные зерна магнетита или железа размером около 100 нм. Магнитными носителями могут быть также липосомы и клетки, к которым присоединен ферромагнитный комплекс [70, 71].

Наиболее распространенный способ получения магнитных микросфер аналогичен способу эмульсионной полимеризации. Он основан на рассеивании магнитных частиц в дисперсной фазе с последующей полимеризацией мономеров и образованием магнитных полимерных частиц. Исследованы магнитные частицы оксида железа Fe_3O_4 , рассеянного в полимерные микросферы или микрокапсулы, покрытые биodeградируемыми или природными полимерами [72,73].

В работе [74] описаны химический синтез и исследования *in vitro* магнитных PEG- Fe_3O_4 -наночастиц, которые были активизированы стабильным лигандом — фолиевой кислотой и конъюгированы с противоопухолевым препаратом — доксорубицином. Характер высвобождения функционализированных магнитных наночастиц был исследован с использованием диализной мембраны в стерильной воде с физиологическим значением pH 7,0 при комнатной температуре. Установлено, что начальная быстрая стадия высвобождения ЛВ зависит от толщины полимерных наночастиц, а фаза устойчивого контролируемого высвобождения определяется скоростью выхода молекул из глубоких полимерных слоев.

Электрочувствительные системы высвобождения, также как и рН-чувствительные, представлены полимерами, которые содержат относительно высокую концентрацию ионизированных групп вдоль основной цепи полимера. Под воздействием электрического поля электрочувствительные гидрогели в основном сжимаются или сгибаются, что зависит от формы и ориентации гидрогеля по отношению к электродам [7].

Гели на основе РАА, РМАО и полиэтилоксазолина [75], декстранов разной молекулярной массы [76] были изучены и охарактеризованы как потенциальные матрицы для электроконтролируемой доставки пептидов, протеинов и ЛВ (анион-, катионзаряженных и нейтральных). Авторы работы [77] синтезировали ВПС на основе поливинилового спирта (PVA) и хитозана, которые проявляли электрочувствительный характер. Набухшие ВПС на основе PVA/хитозана помещали между парой электродов и изучали характер ответа под воздействием электрического поля. Угол и скорость их сгибания изменялись с увеличением приложенного напряжения и концентрации NaCl в водном растворе. В работе [78] изучали электрическую проводимость и электроактивную реакцию макромолекулярной матрицы на основе двух водорастворимых полимеров — полиа-лиламина и гепарина. Полученные результаты свидетельствовали об активном отклике макромолекулярной матрицы на действие электрического поля.

Следует отметить также применение гидрогелевых матриц в сочетании с такими формами доставки ЛВ, как липосомы и наноструктурированные мицеллы. Многочисленные исследования показали, что в *липосомы* — природные нетоксичные средства доставки ЛВ, состоящие из фосфолипидов и холестерина, можно включать гидрофильные, амфифильные и гидрофобные ЛВ. Однако они имеют определенные недостатки, в частности их невозможно длительно хранить без лиофилизации, они быстро поглощаются макрофагами и, как следствие, непродолжительное время циркулируют в кровотоке. Для стабилизации липосом и улучшения профиля кинетического высвобождения ЛВ их специально модифицируют. Например, формируют гидрогелевое покрытие на их поверхности или включают липосомы в гидрогели (по типу «сливового пирога» [48]).

Описаны липосомы [79], включенные в гидрогели на основе карбопола и гидроксиэтилцеллюлозы, которые обеспечивают

контролируемое высвобождение кальцеина и гризеофульвина в зависимости от жесткости липосомальной мембраны. Установлено, что липосомы, включенные в поли(гидроксиэтилметакрилатные) гидрогели, применяемые для контактных линз, в течение 8 дней обеспечивают контролируемое высвобождение лекарств против глаукомы [80].

В работах [81–84] показано, что *полимерные мицеллы* обладают высоким потенциалом в качестве систем высвобождения ЛВ. Как известно, они имеют структуру «ядро–оболочка» с водонерастворимыми блоками, формирующими ядро, и водорастворимыми, выступающими как корона. Амфифильные блоксополимеры способны самоорганизовываться в воде в наномицеллы. Такие наноструктурные мицеллы проникают через клеточную мембрану, доставляя ЛВ на субклеточном уровне [85, 86].

Авторы работы [87] описывают новый тип гибридных полимерных мицелл для доставки лекарств, состоящих из смеси поли(L-глутаминовой кислоты) и PEG. Одним из преимуществ гибридных мицелл как носителей ЛВ является регулирование скорости высвобождения ЛВ без потери коллоидальной стабильности. Скорость можно регулировать, либо влияя на состав и структуру смеси, либо изменяя внешние параметры, такие как температура и рН.

Исследованы полимерные мицеллы, способные «атаковать» раковые клетки [88]. Диблоксополимеры поли(этиленгликоля) и поли(ϵ -капролактона), несущие фолатный лиганд, образовывали мицеллы диаметром менее 100 нм, в которые одновременно инкапсулировали наночастицы суперпарамагнитного оксида железа (SPIO) и противоопухолевый препарат доксорубин (DOX). Мицеллы, заряженные SPIO-DOX, были сверхпарамагнитными при комнатной температуре, но становились ферромагнитными при 10 К, в соответствии с магнитными свойствами SPIO-наночастиц. Эксперименты с культурой клеток показали, что исследуемые полимерные мицеллы потенциально могут применяться как возможные наноплатформы для целевой доставки противоопухолевых лекарств.

В работе [89] описан мультифункциональный мицеллярный носитель ЛВ на основе термочувствительного и гидрофильного блоксополимера (DHBC) — биотин-PEG-*b*-P(NIPAAm-co-HMAAm), способного в воде образовывать мицеллы. В исследованиях *in vitro* было показано высвобождение противоопухолевого препарата метотрекса-

та, загруженного в эти мицеллы, в зависимости от изменения температуры.

Стабилизированные ПАВ микроэмульсии, поверхностно-активные мицеллы и полимерные мицеллы можно, также как и липосомы, включать в гидрогелевые сетки, пролонгируя тем самым процесс высвобождения ЛВ [90, 91]. Особенно перспективны полимерные мицеллы на основе блок-сополимеров, снижающих токсичность системы, при условии отсутствия ПАВ или органических растворителей. Показано, что мицеллы на основе сополимеров РNIPА-РММА [поли(*N*-изопропилакриламид)-блок-поли(метилметакрилата)], заключенные внутрь РNIPА-гидрогеля, могут контролированно высвобождать ЛВ в зависимости от температуры [92].

Таким образом, в обзоре показаны возможности создания полимерных систем с контролируемым высвобождением БАС на основе природных и синтетических полимеров. Представлена классификация, в соответствии с которой полимерные системы с контролируемым высвобождением ЛВ разделены на три основные группы по механизму высвобождения активного агента: системы с контролируемой диффузией (1), химически контролируемые системы (2), системы с контролируемым набуханием (3). Описаны технологии создания таких систем с иммобилизованными ЛВ, позволяющие варьировать время контролируемого высвобождения

от нескольких минут (наночастицы) до нескольких месяцев (матрицы, резервуары) и более (полиуретаны).

Резюмируя описанные в обзоре технологии создания полимерных систем с контролируемым высвобождением БАС (не касаясь методов синтеза полимеров, оценки биосовместимости и биодеструкции), следует отметить, что все они направлены преимущественно на поддержку регулируемой фармакокинетики. Как было отмечено выше, полимерные системы с контролируемым высвобождением ЛВ в виде инъекций, микросфер, наночастиц, трансдермов, имплантатов и т. д. позволяют дозированно и целенаправленно вводить ЛВ в организм. Однако есть и недостатки в таких системах доставки ЛВ. Разработанные полимерные системы, часто показывая убедительную активность *in vitro*, имели строгое ограничение в применении *in vivo* из-за существующих лимитирующих факторов. К ним можно отнести неустойчивую конформацию многих систем, ограниченную мембранную диффузию, неизвестный метаболизм, снижение растворимости, дозolimитирующую токсичность. Решение этих вопросов требует проведения тщательных исследований, направленных на повышение безопасности и эффективности полимерных систем с контролируемым высвобождением ЛВ, с привлечением современных биомедицинских технологий и последних достижений в области биотехнологии и биоинженерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платэ Н. А., Васильев В. Е. Физиологически активные полимеры. — М.: Химия, 1986. — 294 с.
2. Васильев Л. И., Давыдов А. Б. Макромoleкулярные терапевтические системы: проблемы и перспективы // ЖВХО им. Д. И. Менделеева. — 1985. — Т. 30, №4. — С. 395–402.
3. Glangchai L. C., Caldorera-Moore M., Li Shi, Roy K. Nanoimprint lithography based fabrication of shape-specific, enzymatically-triggered smart nanoparticles // J. Control. Release. — 2008. — V. 125. — P. 263–272.
4. Mundargi R.C., Babu V. R., Rangaswamy V. et al. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(D,L-lactide-co-glicolide) and its derivatives // Ibid. — 2008. — V. 125. — P. 193–209.
5. Di Benedetto L. J., Huang J. S. Poly(alkylene tartrates) as controlled release agents // Polym. Degrad. Stability. — 1994. — V. 45. — P. 249–257.
6. De Scheerder I. K., Wilczek K. L., Verbeke E. V. et al. Biocompatibility of polymer-coated oversized metallic stents implanted in normal porcine coronary arteries // Atherosclerosis. — 1995. — V. 114. — P. 105–114.
7. Bajpai A. K., Shukla S. K., Bhanu S., Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery // Progr. Polym. Sci. — 2008. — V. 33. — P. 1088–1118.
8. Laaksonen T. J., Laaksonen H. M., Hirvonen J. T., Murtomaki L. Cellular automata model for drug release from binary matrix and reservoir polymeric devices // Biomaterials. — 2009. — V. 30. — P. 1978–1987.
9. Lee K. W., Yoon J. J., Lee J.H. et al. Sustained release of vascular endothelial growth factor from calcium-induced alginate hydrogels reinforced by heparin and chitosan // Trans. Proceed. — 2004. — V. 36. — P. 2464–2465.
10. Shi M., Kretlow J. D., Nguyen A. et al. Antibiotic-releasing porous polymethylmethacrylate constructs for osseous space maintenance and infection control // Biomaterials. — 2010. — V. 31. — P. 4146–4156.

11. *Hardy J. G., Romer L. M., Scheibel T. R.* Polymeric materials based on silk proteins // *Polymer*. — 2008. — V. 49. — P. 4309–4327.
12. *Suedee R., Bodhibukkana C., Tangthong N. et al.* Development of reservoir-type transdermal enantioselective-controlled delivery system for racemic propranolol using a molecularly imprinted polymer composite membrane // *J. Control. Release*. — 2008. — V. 129. — P. 170–178.
13. *Hersel U., Dahmen C., Kessler H.* RGD modified polymers: biomaterials for simulated cell adhesion and beyond // *Biomaterials*. — 2003. — V. 24. — P. 4385–4415.
14. *Roos A., Klee D., Schuermann K., Hocker H.* Development of temperature sensitive drug release system for polymeric implant devices // *Ibid.* — 2003. — V. 24. — P. 4417–4423.
15. *Wei G., Pettway G. J., McCauley L. K., Ma X. P.* The release profiles and bioactivity of parathyroid hormone from poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres // *Ibid.* — 2004. — V. 25. — P. 345–352.
16. *Park Y. J., Lee Y. M., Park S. N. et al.* Enhanced guided bone regeneration by controlled tetracycline release from poly(L-lactide) barrier membranes // *J. Biomed. Material. Res.* — 2000. — V. 5. — P. 391–397.
17. *Lee P. I.* Kinetics of drug release from hydrogel matrices // *J. Control. Release*. — 1985. — V. 2. — P. 277–288.
18. *Zilberman M.* Dexamethasone loaded bioresorbable films used in medical support devices: Structure, degradation, crystallinity and drug release // *Acta Biomaterialia*. — 2005. — V. 1. — P. 615–624.
19. *Gangadharam P. R., Ashtekar D. R., Farhi D. C., Weise D. L.* Sustained release of isoniazid *in vivo* from a single implant of a biodegradable polymer // *Tubercle*. — 1991. — V. 72. — P. 115–122.
20. *Ammoury N., Fessi H., Devissaguet J. P. et al.* Jejunal absorption, pharmacological activity, and pharmacokinetic evaluation of indomethacin-loaded poly(D,L-lactide) and poly(isobutyl-cyanoacrylate) nanocapsules in rats // *Pharm. Res.* — 1991. — V. 8. — P. 101–105.
21. *Ichihara T., Sakamoto K., Mori K., Akagi M.* Transcatheter arterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma using polylactic acid microspheres containing aclarubicin hydrochloride // *Cancer Res.* — 1989. — V. 49. — P. 4357–4362.
22. *Ike O., Shimizu Y., Ikada Y. et al.* Biodegradation and antitumour effect of adriamycin-containing poly(L-lactic acid) microspheres // *Biomaterials*. — 1991. — V. 12. — P. 757–762.
23. *Tarantili P. A., Koumoulos H.* Sustained release of guaifenesin and ipriflavone from biodegradable coatings // *Europ. Polym. J.* — 2008. — V. 44. — P. 444–452.
24. *Ferrero C., Bravo I., Jimenez-Castellanos M. R.* Drug release kinetics and fronts movement studies from methyl methacrylate (MMA) copolymer matrix tablets: effect of copolymer type and matrix porosity // *J. Control. Release*. — 2003. — V. 92. — P. 69–82.
25. *Brasel C.S., Peppas N. A.* Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers // *Polymer*. — 1999. — V. 40. — P. 3383–3398.
26. *Khan G. M., Zhu J. B.* Studies on drug release kinetics from ibuprofen-carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of coexcipients on release rate of the drug // *J. Control. Release*. — 1999. — V. 57. — P. 315–326.
27. *Miyazaki Y., Yakou S., Nagai T., Takayama K.* The effect of polyion complex formation on *in vitro/in vivo* correlation of hydrophilic matrix tablets // *Ibid.* — 2003. — V. 91. — P. 197–203.
28. *Rodriguez R., Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A.* Interactions of ibuprofen with cationic polysaccharides in aqueous dispersions and hydrogels. Rheological and diffusional implications // *Eur. J. Pharm. Sciences*. — 2003. — V. 20. — P. 429–238.
29. *Tien C. L., Lacroix M., Ispas-Szabo P., Mateescu M. A.* N-acylated chitosan: hydrophobic matrices for controlled drug release // *J. Control. Release*. — 2003. — V. 93. — P. 1–13.
30. *Sutter M., Siepmann J., Hennink W. E., Jiskoot W.* Recombinant gelatin hydrogels for the sustained release of proteins // *Ibid.* — 2007. — V. 119. — P. 301–312.
31. *Kopecek J.* The potential of water-soluble polymeric carriers in targeted and site-specific drug delivery // *Ibid.* — 1990. — V. 11. — P. 279–290.
32. *Dinauer N., Balthasar S. W., Weber C. et al.* Selective targeting of antibody-conjugated nanoparticles to leukemic cells and primary T-lymphocytes // *Biomaterials*. — 2005. — V. 26. — P. 5898–5906.
33. *Elvira C., Mano J. F., Roman J. S., Reis R. L.* Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems // *Ibid.* — 2002. — V. 23. — P. 1955–1966.
34. *Schoenmakers R. G., Wetering P., Elbert L. D., Hubbell J. A.* The effect of the linker on the hydrolysis rate of drug-linked ester bonds // *J. Control. Release*. — 2004. — V. 95. — P. 291–300.
35. *Li J., Ni X., Leong K. W.* Injectable drug-delivery systems based on supramolecular hydrogels formed by poly(ethylene oxide)s and α -cyclodextrin // *J. Biomed. Mater. Res.* — 2003. — V. 65A. — P. 196–202.
36. *Quaglia F., Varricchio G., Miro A. et al.* Modulation of drug release from hydrogels by using cyclodextrins: the case of nicardipine/ β -cyclodextrin systems in crosslinked polyethyleneglycol // *J. Control. Release*. — 2001. — V. 71. — P. 329–337.

37. Liu Y.Y., Fan X. D. Synthesis, properties and controlled release behaviors of hydrogels networks using cyclodextrin as pendant groups // *Biomaterials*. — 2005. — V. 26. — P. 6367–6374.
38. Hirayama F., Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system // *Adv. Drug. Deliver. Rev.* — 1999. — V. 36. — P. 125–141.
39. Peng L., Gao Y., Xue Y. N. et al. Cytotoxicity and *in vivo* tissue compatibility of poly(amidoamine) with pendant aminobutyl group as a gene delivery vector // *Biomaterials*. — 2010. — V. 31. — P. 4467–4476.
40. Григор'єва М. В., Гладири І. І., Галатенко Н. А. Цефазолін-наповнені поліуретанові носії // *Укр. хім. журн.* — 2002. — Т. 68, № 4. — С. 125–127.
41. Григор'єва М. В., Мазур Л. М., Галатенко Н. А. и др. Изучение свойств полимерной композиции на основе сетчатого полиуретана с пролонгированным антинаркотическим действием // *Полимер. журн.* — 2004. — Т. 26, № 4. — С. 254–259.
42. Григор'єва М. В., Галатенко Н. А., Закашун Т. Ю. Дослідження впливу протизапальної поліуретанової депо-форми піроксикаму на рівень t-метилімідазолоттової кислоти в моделях *in vivo* // *Там само.* — 2006. — Т. 28, № 4. — С. 336–340.
43. Agrawal C. M., McKinney J. S., Lanctot D., Athanasiou K. A. Effects of fluid flow on the *in vitro* degradation kinetics of biodegradable scaffolds for tissue engineering // *Biomaterials*. — 2000. — V. 21. — P. 2443–2452.
44. Guan J., Fujimoto K. L., Sacks M. S., Wagner W. R. Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications // *Ibid.* — 2005. — V. 26. — P. 3961–3971.
45. Gunatilake I. G., Tatai L., Wickramaratna M. et al. Biodegradable injectable polyurethanes: Synthesis and evaluation for orthopedic applications // *Ibid.* — 2008. — V. 29. — P. 3762–3770.
46. Santerre J. P., Woodhouse K., Laroche G., Labow R. S. Understanding the biodegradation of polyurethanes: From classical implants to tissue engineering materials // *Ibid.* — 2005. — V. 26. — P. 7457–7470.
47. Yang M., Santerre J. P. Utilization of guinolone drugs as monomers: characterization of the synthesis reaction products for poly(norfloxacin diisocyanatododecane polycaprolactone) // *Biomacromolecules*. — 2001. — V. 2. — P. 134–141.
48. Sutter M., Siepmann J., Hennink W., Jiskoot W. Recombinant gelatin hydrogels for the sustained release of proteins // *J. Control. Release*. — 2007. — V. 119. — P. 301–312.
49. Amitai G., Murata H., Andersen J. D. et al. Decontamination of chemical and biological warfare agents with a single multifunctional materials // *Biomaterials*. — 2010. — V. 31. — P. 4417–4425.
50. Hoare T. R., Kohane D. S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges // *Polymer*. — 2008. — V. 49. — P. 1993–2007.
51. Liu J., Lin S., Li L., Liu E. Release of theophylline from polymer blend hydrogels // *Inter. J. Pharm.* — 2005. — V. 298. — P. 117–125.
52. Badi N., Lutz J. F. PEG-based thermogels: Applicability in physiological media // *J. Control. Release*. — 2010. — V. 140. — P. 224–229.
53. Тагер А. А. Физико-химия полимеров. — М: Химия, 1978 — 544 с.
54. Hoffman A. S., Stayton P. S., Bulmus V. Really small bioconjugates of smart polymers and receptor proteins // *J. Biomed. Mater. Res.* — 2000. — V. 52. — P. 577–586.
55. Alvarez-Lorenzo C., Cocheiro A., Dubovik A. S. et al. Temperature-sensitive chitosan-poly(*N*-isopropylacrylamide) interpenetrated networks with enhanced loading capacity and controlled release properties // *J. Control. Release*. — 2005. — V. 102. — P. 629–641.
56. Wei H., Cheng S., Zhang X., Zhuo R. Thermosensitive polymeric micelles based on poly(*N*-isopropylacrylamide) as drug carriers // *Progr. Polym. Sci.* — 2009. — V. 34. — P. 839–910.
57. Zhang J., Chen H., Xu L., Gu Y. The targeted behavior of thermally responsive nanohydrogel evaluated by NIR system in mouse model // *J. Control. Release*. — 2008. — V. 131. — P. 34–40.
58. Liu Y., Lu W., Wang J. et al. Controlled delivery of recombinant hirudin based on thermosensitive Pluronic F127 hydrogel for subcutaneous administration: *In vitro* and *in vivo* characterization // *Ibid.* — 2007. — V. 117. — P. 387–395.
59. Li G., Yang X., Wang B. et al. Monodisperse temperature-responsive hollow polymer microspheres: Synthesis, characterization and biological application // *Polymer*. — 2008. — V. 23. — P. 321–332.
60. Kono K., Yoshino K., Takagishi T. Effect of poly(ethylene glycol) grafts on temperature-sensitivity of thermosensitive polymer-modified liposomes // *J. Control. Release*. — 2002. — V. 131. — P. 34–40.
61. Jiang Z., You Y., Deng X., Hao J. Injectable hydrogel of poly(*e*-caprolactone-*co*-glycolide)-poly(ethylene glycol)-poly(*e*-caprolactone-*co*-glycolide) triblock copolymer aqueous solutions // *Polymer*. — 2007. — V. 48. — P. 4786–4792.
62. He Ch., Kim S. W., Lee D. S. *In situ* gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery // *J. Control. Release*. — 2008. — V. 127. — P. 180–207.
63. Qiao M., Chen D., Ma X., Liu Y. Injectable biodegradable temperature-responsive

- PLGA-PEG-PLGA copolymers: Synthesis and effect of copolymer composition on the drug release from the copolymer-based hydrogels // *Int. J. Pharm.* — 2005. — V. 294. — P. 103–112.
64. *Bartil T., Bounekhei M., Cedric C., Jerome R.* Swelling behavior and release properties of pH-sensitive hydrogels based on methacrylic derivatives // *Acta Pharm.* — 2007. — V. 57. — P. 301–314.
65. *Jeong B., Gutowska A.* Lesson from nature; stimuli responsive polymers and their biomedical applications // *Trends Biotechnol.* — 2002. — V. 20. — P. 305–311.
66. *Diez-Pena E., Quijada-Garrido I., Barrales-Rienda J. M.* On the water swelling behaviour of poly(*N*-isopropylacrylamide)[P(*N*-iPAAm)], poly(methacrylic acid) [P(MAA)], their random copolymers and sequential interpenetrating polymer networks (IPNs) // *Polymer.* — 2002. — V. 43. — P. 4341–4348.
67. *Fundueanu G., Constantin M., Ascenzi P.* Preparation and characterization of pH- and temperature-sensitive pullulan microspheres for controlled release of drugs // *Biomaterials.* — 2008. — V. 29. — P. 2767–2775.
68. *Tasdelen B., Kayman-Apohan N., Guven O. et al.* Preparation of poly(*N*-isopropylacrylamide/itaconic acid) copolymeric hydrogels and their drug release behavior // *Inter. J. Pharm.* — 2004. — V. 278. — P. 343–351.
69. *Raghavendra K., Biswanath S.* Novel pH-sensitive interpenetrating network hydrogel beads of carboxymethylcellulose-(polyacrylamide-grafted-alginate) for controlled release of ketoprofen: Preparation and Characterization // *Current Drug Delivery.* — 2008. — V. 5. — P. 256–264.
70. *Teply B. A., Tong R., Jeong S. Y. et al.* The use of charge-coupled polymeric microparticles and micromagnets for modulating the bioavailability of orally delivered macromolecules // *Biomaterials.* — 2008. — V. 29. — P. 1216–1223.
71. *Dandamudi S., Cambell R. B.* The drug loading cytotoxicity and tumor vascular targeting characteristics of magnetite in magnetic drug targeting // *Ibid.* — 2007. — V. 28. — P. 4673–468.
72. *Wuang S. C., Neoh K. G., Kang E. T. et al.* HER-2-mediated endocytosis of magnetic nanospheres and the implications in cell targeting and particle magnetization // *Ibid.* — 2008. — V. 29. — P. 2270–2279.
73. *Chertok B., David A. E., Yang V. C.* Polyethyleneimine-modified iron oxide nanoparticles for brain tumor drug delivery using magnetic targeting and intra-carotid administration // *Ibid.* — 2010. — V. 30. — P. 1–8.
74. *Zhang J., Rana S., Strivastava R. S., Misra R. D. K.* On the chemical synthesis and drug delivery response of folate receptor-activated, polyethylene glycol-functionalized magnetite nanoparticles // *Acta Biomaterialia.* — 2008. — V. 4. — P. 40–48.
75. *Murdan S.* Electro-responsive drug delivery from hydrogels // *J. Control. Release.* — 2003. — V. 92. — P. 1–17.
76. *Mehvar R.* Dextrans for targeted and sustained delivery of therapeutic and imaging agents // *Ibid.* — 2000. — V. 69. — P. 1–25.
77. *Bhattarai N., Gunn J., Zhang M.* Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2010. — V. 62. — P. 83–99.
78. *Kwon I. C., Bae Y. H., Kim S. W.* Heparin release from polymer complex // *J. Control. Release.* — 1994. — V. 30. — P. 155–159.
79. *Mourtas S., Fotopoulou S., Duraj S. et al.* Liposomal drug dispersed in hydrogels. Effect of liposome, drug and gel properties on drug release kinetics // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* — 2007. — V. 55. — P. 212–221.
80. *Okumura Y., Mizushima H., Fujinaga K., Sunamoto J.* Immobilization of liposomes on hydrophobically modified polymer gel particles in batch mode interaction // *Ibid.* — 2007. — V. 55. — P. 235–240.
81. *Lo C. T., Tassel P. R., Saltzman W. M.* Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle assembly for highly efficient delivery of potent therapeutic agents from medical devices // *Biomaterials.* — 2010. — V. 31. — P. 3631–3642.
82. *Lee A., Wang Y., Ye W.* Efficient intracellular delivery of functional proteins using cationic polymer core/shell nanoparticles // *Ibid.* — 2008. — V. 29. — P. 1224–1232.
83. *Jie P., Venkatraman S. S., Min F. et al.* Micelle-like nanoparticles of star-branched PEO-PLA copolymers as chemotherapeutic carrier // *J. Control. Release.* — 2005. — V. 110. — P. 20–33.
84. *Wang C., Wang W., Hsiue G.* Development of polyion complex micelles for encapsulating and delivering amphotericin B // *Biomaterials.* — 2009. — V. 30. — P. 3352–3358.
85. *Liu L., Guo K., Lu S. S. et al.* Biologically active core/shell nanoparticles self-assembled from cholesterol-terminated PEG-TAT for drug delivery across the blood-brain barrier // *Ibid.* — 2008. — V. 29. — P. 1509–1517.
86. *Wei L., Cai C., Lin J., Chen T.* Dual-drug delivery system based on hydrogel/micelle composites // *Ibid.* — 2009. — V. 30. — P. 2606–2613.
87. *Lin J., Zhu J., Chen T. et al.* Drug releasing behavior of hybrid micelles containing

- polypeptide triblock copolymer // *Ibid.* — 2009. — V. 30. — P. 108–117.
88. Yang X., Chen Y., Yuan R. Folate-encoded and Fe₃O₄-loaded polymeric micelles for dual targeting of cancer cells // *Polymer.* — 2008. — V. 49. — P. 3477–3485.
89. Cheng C., Wei H., Shi B. *et al.* Biotinylated thermoresponsive micelle self-assembled from double-hydrophilic block copolymer for drug delivery and tumor target // *Biomaterials.* — 2008. — V. 29. — P. 497–505.
90. Zhang Y., Huo M., Zhou J. *et al.* Potential of amphiphilically modified low molecular weight chitosan as a novel carrier for hydrophobic anticancer drug: Synthesis, characterization, micellization and cytotoxicity evaluation // *Carbohydrate Polymer.* — 2009. — V. 77. — P. 231–238.
91. Peng C., Shieh M., Tsai M. *et al.* Self-assembled star-shaped chlorin-core poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) diblock copolymer micelles for dual chemo-photodynamic therapies // *Biomaterials.* — 2008. — V. 29. — P. 3599–3608.
92. Huang G., Gao J., Hu Z. *et al.* Controlled drug release from hydrogel nanoparticle networks // *J. Control. Release.* — 2004. — V. 94. — P. 303–311.

**ПОЛІМЕРНІ СИСТЕМИ
З КОНТРОЛЬОВАНИМ
ВИВІЛЬНЕННЯМ БІОЛОГІЧНО
АКТИВНИХ СПОЛУК**

М. В. Григор'єва

Інститут біохімії ім. А. В. Палладіна
НАН України, Київ

E-mail: mayagrigorieva@gmail.com

В огляді проаналізовано полімерні системи з контрольованим вивільненням біологічно активних сполук (БАС): лікарських речовин (ЛР), пептидів, протеїнів, гормонів. Показано можливості створення для таких систем матриць, синтезованих на основі природних (желатин, полісахариди, похідні целюлози, хітозан, протеїни шовку) і синтетичних (аліфатичні поліефіри, поліметакрилова кислота, поліетиленгліколи, поліаміди, поліуретани, гідрогелі тощо) полімерів. Подано класифікацію полімерних систем залежно від механізму вивільнення ЛР: контрольована дифузія, гідролітична й ензиматична деструкція, набухання. Описано технології, що дають змогу варіювати час контрольованого вивільнення БАС із полімерної системи від декількох хвилин (наночастинки) до місяців (матриці, резервуари) і більше (імплантати).

Ключові слова: полімерні системи, біологічно активні сполуки, контрольоване вивільнення.

**POLYMER SYSTEMS
WITH CONTROLLED
RELEASE
OF BIOACTIVE COMPOUNDS**

M. V. Grigor'eva

Palladian Institute of Biochemistry of National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

E-mail: mayagrigorieva@gmail.com

An analysis of polymeric systems with controlled release of bioactive compounds (BAC) including drugs, peptides, hormones, and proteins is provided in the overview. It is shown that matrices for such systems can be synthesized based on both natural (gelatin, polysaccharides, cellulose derivatives, chitosan, silk proteins, etc.), and synthetic polymers (aliphatic polyesters, polymethacrylic acid, polyethylene glycols, polyamides, polyurethanes, hydrogels, etc.). A classification of the polymeric systems depending on drug release mechanism like controlled diffusion, hydrolytic and enzymatic degradation, and swelling is presented. Techniques to vary the BAC controlled release time from a few minutes (nanoparticles) to some months (matrices and reservoir devices) and more (implants) are described.

Key words: polymer systems, biologically active compounds, controlled release.