

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СМАРТ-ПОЛИМЕРОВ В РАЗРАБОТКЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ (ОБЗОР)

Е.В. Блынская¹, К.В. Алексеев^{1,2}, Д.В. Юдина¹, В.К. Алексеев¹, С.В. Тишков¹, В.В. Бueva¹,
С.В. Минаев¹, В.В. Аджиенко¹, А.А. Иванов¹

¹ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;
²ЧУОО ВО «Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»; Россия, 107564 Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2

Контакты: Дарья Валентиновна Юдина ina_1093@mail.ru

Вещества полимерной природы находят широкое применение практически в любой сфере нашей жизни. Широкий спектр свойств полимеров уже давно является источником поиска решений многочисленных задач и проблем, встающих перед исследователями-разработчиками новых лекарственных средств. Результатом рационального применения их свойств являются разработки твердых и мягких лекарственных форм с модифицированным высвобождением активных фармацевтических субстанций. Статья представляет собой обзор новой группы свойств так называемых смарт-полимеров (от англ. smart – «умный») и результатов исследований, направленных на использование их в целях решения актуальных проблем фармацевтической технологии.

Ключевые слова: смарт-полимеры, фолдамеры, свойство памяти формы, эффект оригами, умные системы доставки

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-2-15-20

SMART POLYMERS IN DRUG DELIVERY: A PERSPECTIVE IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

E. V. Blynskaya¹, K. V. Alekseyev^{1,2}, D. V. Yudina¹, V. K. Alexseev¹, S. V. Tishkov¹, V. V. Bueva¹, S. V. Minaev¹,
V. V. Adzhienko¹, A. A. Ivanov¹

¹Zakusov Institute of Pharmacology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

²Moscow medical university "REAVIZ"; build. 2, 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564, Russia

Polymers have already been recognized as promising materials in many areas of life including pharmaceutical technology. A wide range of polymer properties such as providing controlled release of APIs, enhancing permeation and protection of APIs from mucosal enzymes is now successfully using worldwide in producing soft and solid dosage forms. It is now recognized that a significant portion of the polymer research ongoing in the world is related with a new group of polymer properties such as «shape memory system» and «self-folding». This review focuses on «smart» – polymers properties that could be a promising tool in developing smart delivery systems.

Key words: smart-polymers, foldamers, self-folding, origami, smart drug delivery systems

Введение

Вещества полимерной структуры давно привлекают внимание исследователей фармацевтической сферы. Уникальность полимеров зависит от совокупности их качеств и свойств, к наиболее значимым из которых относят происхождение (природное/синтетическое), молекулярную массу, определяемую количеством мономерных звеньев и характером связей между ними, указывающим на их пространственную структуру. Известны работы, рассматривающие перспективность применения полимеров и сополимеров в качестве модификаторов высвобождения лекарственных средств [1], компонентов рецептур твердых лекарственных форм для перорального применения, улучшающих растворимость труднорастворимых

активных фармацевтических субстанций (АФС) [2], и носителей, обеспечивающих таргетный транспорт АФС [3, 4].

За последние 20 лет накопилось достаточно сведений о группе так называемых смарт-полимеров, обладающих свойством самопроизвольно приобретать нужную пространственную конфигурацию (self-folding) за счет памяти формы (shape-memory). Такие полимеры открывают множество возможностей применения в разных отраслях, в том числе в сфере разработки лекарственных средств, а именно таргетных систем доставки АФС, особенно востребованных в онкотерапии [5].

Вопросу применения смарт-полимеров с каждым годом посвящается все больше международных

конgressов и конференций. Так, например, в рамках Первой научно-технической конференции «Материалы с заданными свойствами на переходе к новому технологическому укладу: химические технологии» (7 июня 2018 г., Москва, Россия) была поднята тема актуализации тенденции применения смарт-полимеров производных органических кислот для создания лекарственных средств. Одним из крупнейших съездов, посвященных перспективам применения смарт-материалов в различных отраслях, в том числе в фармацевтической сфере, планируется 5-й ежегодный Международный конгресс (BIT's 5th Annual World Congress of Smart Materials) (2019 г., Рим, Италия).

Свойства фолдамеров: понятия "shape-memory" и "self-folding"

Свойством памяти формы (shape-memory) обладают полимеры, способные к сохранению или возвращению исходной формы при воздействии факторов извне. На молекулярном уровне эффект памяти объясняется укладкой цепей полимера, которая может происходить как за счет сшивок химическими связями (например, ковалентными), так и за счет их пространственной ориентации. Пространственно ориентированные участки обычно имеют линейную структуру с чередованием жестких (линии) и подвижных (квадраты) участков (рис. 1).

Жесткие участки определяют постоянную форму полимера, тогда как за формирование временных структур отвечают подвижные сегменты [6]. В то же время наличие большого количества ковалентных сшивок в полимере ухудшает свойство памяти формы [7].

Для разработки систем доставки АФС наиболее часто применяют полимеры с эффектом памяти, формирующимся под воздействием перепадов температур, так называемой термопластики. Термомеханический цикл термопластики представлен на рис. 2.

Свойство самопроизвольного формообразования (self-folding) подразумевает способность полимера приобретать необходимую форму без механических стимулов извне или под воздействием определенных факторов, к которым относятся свет, температура, pH среды, присутствие магнитного поля или растворителей [8, 9]. Полимеры, обладающие способностью произвольного формообразования за счет эффекта памяти формы, называются «фолдамеры» (foldamers).

Фолдамеры перспективны для получения пленок. Так, Л. Ионов и соавт. представили результаты эксперимента по получению 2-слойного пленочного покрытия на основе сополимеров полиметилметакрилата и поли-N-изопропилакриламида, которое может быть использовано для инкапсулирования

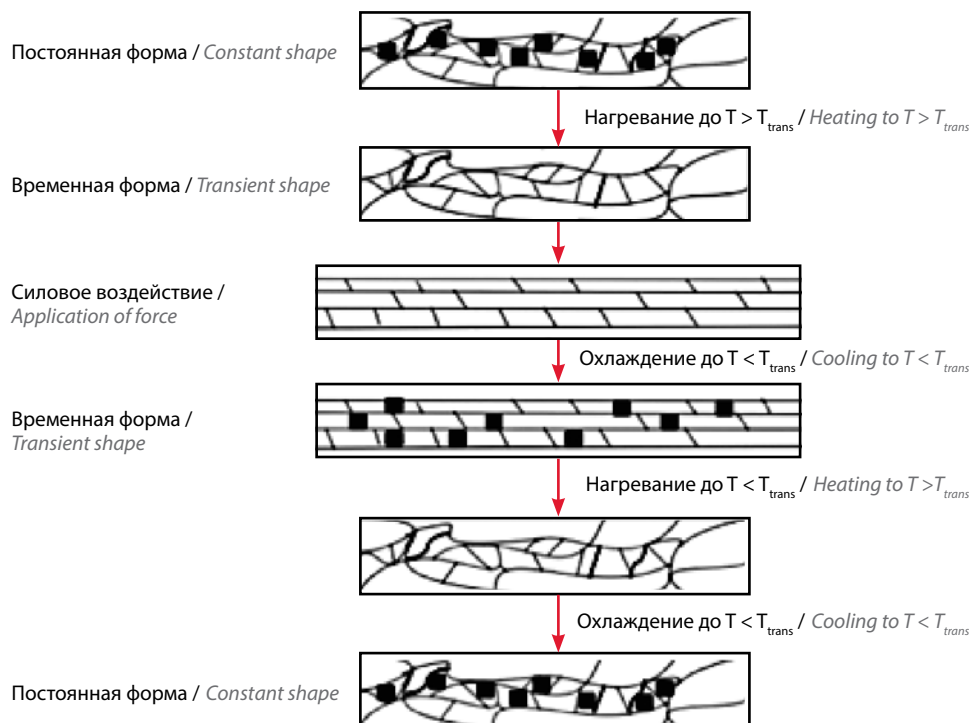


Рис. 1. Схематическое описание цикла изменений формы полимера

Fig. 1. Schematic description of changes in polymer shape

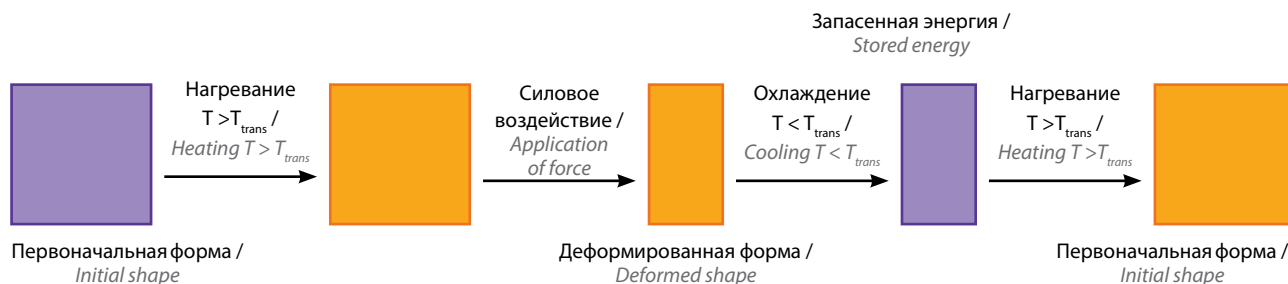


Рис. 2. Термомеханический цикл. Исходную структуру полимера нагревают выше температуры фазового перехода (T_{trans}) (температуры плавления (T_{melt}) или температуры стеклования (T_g)) до размягчения материала и подвергают механическому воздействию, в процессе охлаждения (ниже значения T_{trans} фазового перехода) прекращают прилагаемое воздействие с целью сохранения образовавшейся формы; при последующем цикле нагревания наблюдается восстановление исходной формы полимера

Fig. 2. Thermomechanical cycle. The initial polymer structure is heated above T_{trans} of phase transition (T_{melt} for melting or T_g for vitrification) until the material is soft. Force is applied and during cooling (below T_{trans} of phase transition) the force is removed to preserve the obtained shape; in the next heating cycle, the polymer restores its shape

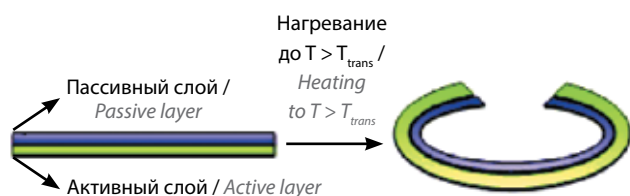


Рис. 3. Процесс самопроизвольного формообразования термочувствительной двухслойной полимерной пленки

Fig. 3. Process of spontaneous shaping of thermosensitive bilayer polymer film

маслянистых наполнителей. Активный слой представлен термореактивным полимером, способным к набуханию, а в качестве пассивного слоя подбирают любой полимер, обладающий гидрофобными свойствами для защиты активного слоя [10]. Таким образом, активация процесса формообразования происходит в присутствии влаги, запускающей процесс набухания (рис. 3).

Обнаружено, что фолдамеры, будучи использованными для получения пероральных систем доставки, усиливают мукоадгезивные свойства таких систем, способствуют защите АФС от разрушающих воздействий среды желудочно-кишечного тракта и таргетной доставке АФС. Найдены сведения о разработанной системе доставки, состоящей из 3 слоев: подложки, набухающего полимерного слоя и слоя с мукоадгезивными свойствами, непосредственно связанного с АФС. Набухающий слой получен из сшитой полиметакриловой кислоты, обладающей рН-зависимой набухающей способностью. В качестве подложки использовали полигидроксиэтилметакрилат, выполняющий барьерную функцию при прохождении через кишечник [11].

Известны работы, посвященные исследованию системы доставки с модифицированным высвобождением АФС на основе полимеров с перечисленными ранее свойствами. Так, выявлена способность олиго-ε-капролактона пролонгировать действие тео-

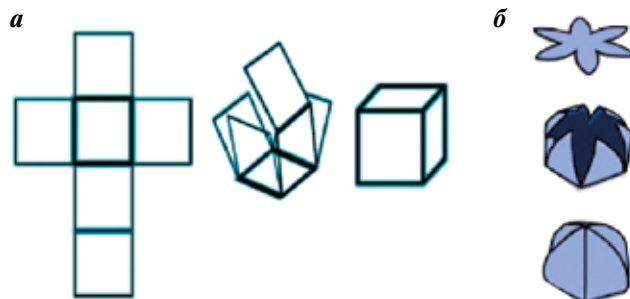


Рис. 4. Наглядная демонстрация принципа эффекта оригами смарт-полимера: а – кубическая форма; б – вариации форм

Fig. 4. Visual illustration of the origami effect for the smart polymer: а – cubic shape; б – shape variations

филлина на протяжении месяца (фосфатно-солевой буфер, 37 °C) [12]. Эффект объясняется наличием поперечных сшивок в структуре молекулы олиго-ε-капролактона [13].

Эффект оригами

Свойство самопроизвольного формообразования за счет памяти формы в совокупности позволяют получать 3D-формы наноразмерных диапазонов на основе смарт-полимеров («эффект оригами») (рис. 4).

Образующиеся полимерные контейнеры могут являться резервуаром для инкапсулирования в них АФС. Моделирование резервуарных частиц может включать варьирование размерами, толщиной и формами частиц, а также модификацию их поверхности (рис. 5) [14].

Для получения самособирающихся полимерных контейнеров для инкапсулирования АФС один или несколько слоев полимера наносят на микро- или наноразмерную пленкообразную подложку. Также пленка может быть получена методом погружения или центрифугирования в расплавленном полимере с целью контроля толщины образующейся пленки, поскольку от этого параметра зависят прочность

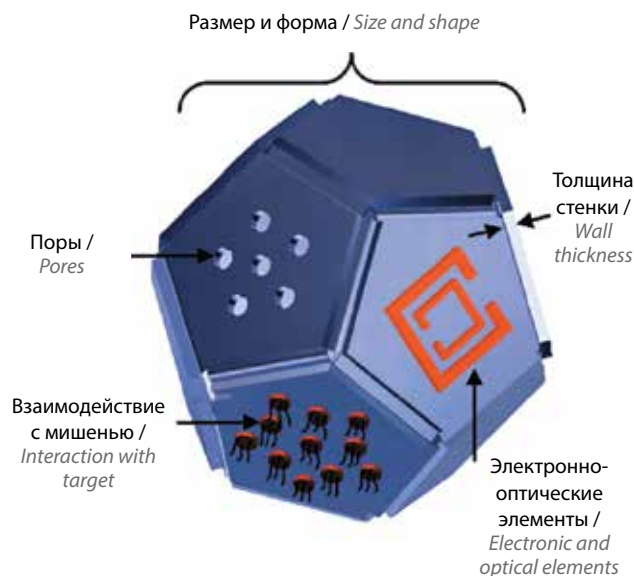


Рис. 5. Моделирование резервуарных частиц на основе смарт-полимеров
Fig. 5. Modeling of reservoir particles based on smart polymers

полимерного контейнера и диффузия АФС через пленку. Возможно добавление еще одного, защитного, слоя между подложной и полимерной пленкой, который растворяется при контакте с жидкими средами и активирует процесс сборки полимерного контейнера. Защитный слой может быть выполнен из кремния/кремния диоксида, металлов (медь, хром или алюминий), водорастворимых полимеров (поливиниловый спирт, полиакриловая кислота). В таблице представлена информация о некоторых самособирающихся полимерных системах.

Перечисленные результаты исследований послужили предпосылкой к выделению новой группы систем доставки АФС, называемой в зарубежной научной литературе SDDS (Smart Drug Delivery Systems — «умные системы доставки»), которые позиционируются как усовершенствованная разновидность таргетной доставки АФС (targeted drug delivery). Выделяют следующие критерии отнесения системы доставки к SDDS:

Самособирающиеся полимерные системы
Self-assembling polymer systems

Механизм сборки Mechanism of assembly	Полимеры Polymers	Активатор Activator	Биодеградируемость Biodegradability	Обратимость Reversibility	Ссылка на исследование Link to study
Изменение параметров среды (полимерный бислой) Changes in environmental parameters (polymer bilayer)	Хитозан, ПЭГ-МА, ПЭГ-ДМА, П4ВП, ПМАК, ПКЛ, ПСИ, ПС, ПП, ПИПАМ, ПЭГ-ДА, ПГЭМА Chitosan, PEGMA, PEGDMA, P4VP, PMMC, PCL, PSI, P4VP, PPy, PNIPA, PEG-DA, PGEMA	Вода, pH, значение ионной силы, электрическое поле, t °C Water, pH, ionic strength, electrical field, t °C	Да (некоторые из перечисленных) Yes (for some of the listed chemicals)	Да Yes	[15–21]
Полимерный монослой Polymer monolayer	SU-8	Вода, ацетон Water, acetone	Нет No	Да Yes	[22]
Поверхностное натяжение (сборка за счет испарения воды/жидкого полимера) Surface tension (assembly by water/liquid polymer evaporation)	Полидиметилсилоксан, SU-8/ПКЛ Polydimethylsiloxane, SU-8/PCL	Испарение воды, t °C Water evaporation, t °C	Биодеградируемые «шарнирные» цепи Biodegradable “hinged” chains	Нет No	[23–26]

Примечание. ПЭГ МА — полиэтиленгликоля метакрилат; ПЭГ-ДМА — полиэтиленгликоля диметакрилат; ПМАК — полиметилметакриловая кислота; ПКЛ — поликапролактон; ПСИ — полисукцинимид; ПС — полистирол; П4ВП — поли(4-винилпиридин); ПП — полипиррол; ПИПАМ — полиизопропилакриламид; ПЭГ ДА — полиэтиленгликоля диакрилат; ПГЭМА — полигидроксиэтилметакрилат; SU-8 — полимер со светочувствительными свойствами.

Note. PEGMA stands for polyethylene glycol methacrylate; PEGDMA — polyethylene glycol dimethacrylate; PMMC — polymethylmethacrylate; PCL — polycaprolactone; PSI — polysuccinimide; PS — polystyrol; P4VP — poly(4-vinylpyridine); PPy — polypyrrole; PNIPA — poly(N-isopropylacrylamide); PEGDA — polyethylene glycol diacrylate; PGEMA — polyhydroxyethylmethacrylate.

- доставка к целевому органу-мишени;
- способность загрузки и транспортировки эффективных доз АФС к фармакологической мишени;
- устойчивость и сохранение активности АФС при контакте с биологическими жидкостями организма;
- нивелирование/ослабление побочных эффектов за счет связывания только с целевым сайтом мишени;
- абсорбция посредством прямого взаимодействия с клеточной мембраной.

Помимо обеспечения названных функциональных особенностей SDDS, полимер-носитель должен легко подвергаться биodeградации и полному выведению из организма.

Выводы

Таким образом, смарт-полимеры, обладающие способностью самопроизвольного фолдинга за счет

эффекта памяти формы, показывают себя перспективными носителями АФС при решении таких ключевых проблем в сфере разработки лекарственных средств, как:

- 1) стабильность АФС (актуально: пептидной или белковой природы);
- 2) биодоступность лекарственных средств (может быть связана с плохой растворимостью и всасываемостью АФС или неудовлетворительными фармакокинетическими параметрами из-за короткого периода полужизни $T_{1/2}$, иными причинами);
- 3) модификация кинетики высвобождения АФС из лекарственных форм;
- 4) таргетная доставка лекарственного препарата (позволяет снизить риск возникновения побочных эффектов).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев К.В., Бlynская Е.В., Тихонова Н.В. и др. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Российский химический журнал 2010;6:87–93. [Alekseev K.V., Blynskaya E.V., Tihonova N.V. et al. Polymers in modified-release drug delivery technology. Rossiysky khimichesky zhurnal = Russian Journal of General Chemistry 2010;6:87–93 (In Russ.)].
2. Юдина Д.В., Бlynская Е.В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Использование полимеров для улучшения растворимости фармацевтических субстанций в твердых лекарственных формах. Известия Академии наук. Серия химическая 2018;5:787–91. [Yudina D.V., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Marahova A.I. Polymers for the enhancement of solubility of pharmaceutical substances in solid drug formulations. Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Division of Chemical Sciences 2018;5:787–91. (In Russ.)].
3. Бlynская Е.В., Алексеев К.В., Аляутдин Р.Н. Перспективы развития фармацевтической нанотехнологии. Российский химический журнал 2010;6:38–44. [Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Alyautdin R.N. Prospects for the development of pharmaceutical nanotechnology. Rossiysky khimichesky zhurnal = Russian Journal of General Chemistry 2010;6:38–44. (In Russ.)].
4. Алексеев К.В., Аляутдин Р.Н., Бlynская Е.В. и др. Основные направления в технологии получения наночастиц лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий 2009;2(16):142–5. [Alekseev K.V., Alyautdin R.N., Blynskaya E.V. et al. The basic directions in technology of reception of nanocarriers of medical substances. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies 2009;2(16):142–5. (In Russ.)].
5. Ташина Е.В., Костин К.В., Оборотова Н.А. Особенности инкапсулирования лекарственных препаратов в липосомы (обзор). Химико-фармацевтический журнал 2011;8(45):30–40. [Tazina E.V., Kostin K.V., Oborotova N.A. Specific Features of drug encapsulation in liposomes (a review). Khimiko-farmatsefticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal 2011;8(45):30–40 (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2011-45-8-30-40.
6. Sokolowski W., Metcalfe A., Hayashi S. et al. Medical applications of shape memory polymers. Biomed Mater 2007;2(1):23–7. DOI: 10.1088/1748-6041/2/1/S04.
7. Razzaq M.R., Anhalt M., Frorman L. et al. Mechanical spectroscopy of magnetite filled polyurethane shape memory polymers. Mat Sci and A-STRUCT 2007;471:57–62. DOI: 10.1016/j.msea.2007.03.059.
8. Guan J., He H., Hansford D.J. et al. Self-Folding of Three-Dimensional Hydrogel Microstructures. J Phys Chem B 2005;109(49):23134–7. DOI: 10.1021/jp054341g.
9. Fernandes R., Gracias D.H. Self-folding polymeric containers for encapsulation and delivery of drugs. Adv Drug Deliv Rev 2012;6:1579–89. DOI: 10.1016/j.addr.2012.02.012.
10. Ionov L., Zakharenko S., Stoychev G. et al. Soft Microorigami: self-Folding polymer films. Soft Matter 2011;7:6786–91. DOI: 10.1039/C1SM05476G.
11. He H., Guan J., Lee J.L. An oral delivery device based on self-folding hydrogels. J Control Release 2006;110(2):339–46. DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.10.017.
12. Nagahama K., Ueda Y., Ouchi T., Ohya Y. Biodegradable shape-memory polymers exhibiting sharp thermal transitions and controlled drug release. Biomacromolecules 2009;10:1789–94. DOI: 10.1021/bm9002078.
13. Serrano M.C., Carbajal L., Ameer A.G. Novel Biodegradable Shape-Memory Elastomers with Drug-Releasing Capabilities. Advanced Materials 2011;23:2211–5. DOI: 10.1002/adma.201004566.
14. Fernandes R., Gracias D.H. Self-folding polymeric containers for encapsulation and delivery of drugs. Adv Drug Deliv Rev 2012;64(14):1579–89. DOI: 10.1016/j.addr.2012.02.012.
15. He H.Y., Guan J.J., Lee J.L. An oral delivery device based on self-folding hydrogels. J Control Release 2006;110:339–46. DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.10.017.
16. James H.P., John R., Alex A. Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview. Acta Pharm Sin B 2014;4(2):120–7. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.02.005.
17. Smela E., Inganas O., Lundstrom I. Controlled Folding of Micrometer-Size

- Structures. Sci 1995;268(5218):735–8.
DOI: 10.1126/science.268.5218.1735.
18. Luchnikov V., Sydorenko O., Stamm M. Self-Rolled Polymer and Composite Polymer/Metal Micro- and Nanotubes with Patterned Inner Walls. Adv Mater 2005;17:1177–82.
DOI: 10.1002/adma.200401836.
 19. Lakkadwala S., Nguyen S., Nesamony J. et al. Smart Polymers in Drug Delivery. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. Springer International Publishing Switzerland 2015;169–99.
DOI: 10.1007/978-3-319-20206-8_7.
 20. Shim T.S., Kim S.H., Heo C.J. et al. Controlled origami folding of hydrogel bilayers with sustained reversibility for robust microcarriers. Angew Chem Int Ed Engl 2012;51(6):1420–3.
DOI: 10.1002/ange.201106723.
 21. Hunter A.C., Moghimib S.M. Smart polymers in drug delivery: a biological perspective Polym Chem 2017;8:41–51.
DOI: 10.1039/C6PY00676K.
 22. Jamal M., Zarafshar A.M., Gracias D.H. Differentially photo-crosslinked polymers enable self-assembling microfluidics. Nat Commun 2011;2:527.
DOI: 10.1038/ncomms1531.
 23. Azam A., Laflin K.E., Jamal M. et al. Self-folding micropatterned polymeric containers. Biomed Microdevices 2011;13:51–8.
DOI: 10.1007/s10544-010-9470-x.
 24. Py C., Reverdy P., Doppler L. et al. Capillary Origami: Spontaneous Wrapping of a Droplet with an Elastic Sheet. Phys Rev Lett 2007;98:156103.
DOI: 10.1103/PhysRevLett.98.156103.
 25. Cho J.H., Azam A., Gracias D.H. Three dimensional nanofabrication using surface forces. Langmuir 2010;26(21):16534–9.
DOI: 10.1021/la1013889.
 26. Py C., Reverdy P., Doppler L. et al. Capillarity induced folding of elastic sheets. Eur Phys J Special Topics 2009;166:67–1.
DOI: 10.1140/epjst/e2009-00880-4.

Вклад авторов

Е.В. Бlynская, С.В. Минаев: обоснование актуальности раскрываемой темы, разработка структуры статьи на основе подобранного материала по теме;

К.В. Алексеев: обоснование актуальности раскрываемой темы, разработка структуры статьи на основе подобранного материала по теме, подбор иллюстративного материала к тексту статьи;

Д.В. Юдина: подбор литературы по теме статьи, работа над адекватностью перевода подобранных материалов, написание текста рукописи;

С.В. Тишков, В.В. Бueva: подбор литературы по теме статьи, работа над адекватностью перевода подобранных материалов;

В.В. Аджиенко, А.А. Иванов: подбор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Blynskaya, S.V. Minaev: justification of relevance of the discussed subject, design of the article structure based on the selected materials on the subject;

K.V. Alekseyev: justification of relevance of the discussed subject, design of the article structure based on the selected materials on the subject, selection of illustrative material;

D.V. Yudina: selection of literature on the subject, insuring the adequacy of translation of the selected materials, manuscript preparation;

S.V. Tishkov, V.V. Bueva: selection of literature on the subject, insuring the adequacy of translation of the selected materials;

V.V. Adzhienko, A.A. Ivanov: selection of literature on the subject.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.В. Юдина/D.V. Yudina: <https://orcid.org/0000-0002-1313-4855>

С.В. Тишков/S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.07.2018. Принята в печать: 12.04.2019.

Article received: 05.07.2018. Accepted for publication: 12.04.2019.