

Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов

*Бочков П.О., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Жердев В.П., Шевченко Р.В.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва*

Резюме. В обзоре рассмотрено использование различных природных и синтетических вспомогательных веществ, как в оптимизации свойств лекарственных форм, так и при изготовлении различных систем доставки лекарственных препаратов. Приведена краткая характеристика вспомогательных веществ с точки зрения их влияния на физико-химические характеристики лекарственных форм.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, модифицированное высвобождение, системы направленной доставки, фармакокинетика, биодоступность

Effects of the high-molecular excipients on optimization of the pharmacokinetic properties of drugs

Bochkov P., Kolyvanov G., Litvin A., Zherdev V., Shevchenko R.

FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. Applying of different natural and synthetic excipients as in developing of drug forms as manufacturing various drug delivery systems was shown.

Keywords: excipients, modified release, drug delivery systems, pharmacokinetics, bioavailability

Автор, ответственный за переписку:

Жердев Владимир Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель наук РФ, зав. лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: + 7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Введение

Выбор конкретных веществ в процессе разработки новых лекарственных препаратов зависит от ряда физико-химических свойств рассматриваемых вариантов соединений [1, 2]. При этом растворимость активного ингредиента играет в подавляющем большинстве случаев определяющую роль. Наиболее распространённой стратегией в фармацевтической индустрии является выбор веществ или их модификаций, физико-химические свойства которых не являются ограничением для изготовления лекарственных форм (ЛФ) с обычным высвобождением. В случае если соединение не удовлетворяет названному критерию, наиболее распространённый подход заключается в использовании некоторой соли данного вещества.

Растворимость основного компонента лекарственного препарата оказывает неоднозначное влияние на свойства изготавливаемой ЛФ [3]. Так, исследователи с одной стороны, сталкиваются с необходимостью повышать растворимость с целью увеличения биологической доступности препарата, и в то же время контролировать профиль растворения для хорошо

растворимых веществ с тем, чтобы нивелировать резкие скачки концентраций препарата в системном кровотоке, а также увеличить время пребывания лекарственного вещества (ЛВ) в организме. Наличие в составе ЛФ высокомолекулярных вспомогательных веществ является одним из основных факторов, влияющих на степень и скорость всасывания препаратов из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток [4, 5]. Известно, что вспомогательные вещества (ВВ), вводимые в состав ЛФ, могут взаимодействовать как между собой, так и непосредственно с ЛВ. Как следствие, такие взаимодействия сопровождаются изменением химических свойств, стабильности ЛФ, фармакокинетики, биотрансформации и фармакологической активности препарата [6, 7].

Высокомолекулярные соединения (ВМС) используются также в качестве носителей активного компонента в ЛФ с заданными свойствами для повышения биологической доступности (БД) и увеличения периода полувыведения препарата [8, 9].

Применение ВВ позволяет придать лекарственному веществу удобную для применения форму и влиять на биологическую доступность действующего вещества, являясь его носителем. Примером носителей

такого рода могут быть иониты, различные сорбенты, полимеры или циклодекстрины [10–13].

Используемые ВВ должны отвечать ряду требований. Данные соединения должны обеспечивать проявление надлежащего фармакологического действия ЛВ и особенностей его фармакокинетики. Используемые количества ВВ должны быть биологически безвредны, не оказывать токсического и аллергизирующего действия. Также, ВВ не должны взаимодействовать как с ЛВ, так и с упаковочными материалами [14, 15].

Значительная часть химических соединений, проявивших во время скрининга фармакологическую активность, имеют низкую растворимость в воде. В свою очередь, затруднение перехода ЛВ в раствор вызывает отсутствие корреляции дозы и фармакологического эффекта, а также снижает биологическую доступность ЛВ [16]. Такие подходы, как химическая модификация ЛВ, связывание ЛВ с магнитными носителями, заполнение липосом, получение твёрдых дисперсных систем, введение в рецептуру дополнительных веществ различной природы, ковалентное и нековалентное связывание с ВМС широко используются как для улучшения биофармацевтических свойств ЛВ, так и с целью понижения их токсичности и раздражающего действия [17, 18].

Современное получение ЛФ немислимо без использования большой группы ВВ органического и неорганического происхождения, как ионогенного, так и неионогенного характера. По своей природе ВВ могут быть как природными, так и синтетическими. Данные соединения могут существенно влиять на БД, продолжительность, интенсивность и характер действия лекарств [19]. Ведущее место в арсенале ВВ, позволяющих получать лекарства с заданными свойствами, принадлежит поверхностно-активным веществам (ПАВ) [20]. В зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ, ВВ можно разделить на несколько разных групп.

ВВ используются как для создания дисперсионных сред в жидких ЛФ, так и в качестве наполнителей для твёрдых ЛФ; а также в качестве основ для мазей и суппозиторий (вода, этанол, глицерин) [21]. Количество таких компонентов (в процентах) от общей массы лекарственной формы не нормируется.

К группе пролонгаторов относят ВВ, увеличивающие время нахождения ЛВ в организме. В случае быстрого выведения, либо разрушения ЛВ в организме возникает необходимость частого введения препарата, что может вызывать дополнительные сложности. Создание пролонгированных ЛФ может быть направлено, в том числе, на увеличение времени между повторным приёмом препарата за счёт длительного поддержания в крови терапевтических активных концентраций ЛВ. Пролонгирующим компонентам предъявляются дополнительные требования необходимости поддержания оптимального уровня ЛВ в

крови, а также отсутствие резких колебаний его концентрации [22].

Стабилизирующие ВВ (желатоза, производные метилцеллюлозы, твин 80, поливинилпирролидон, бентониты и др.) имеют большое значение для таких гетерогенных систем как эмульсии и суспензии, которые, в свою очередь, широко востребованы в изготовлении лекарственных препаратов из труднорастворимых и нерастворимых лекарственных средств. Необходимой также является стабилизация ЛВ как химических соединений различной природы. Дополнительно под стабилизацией может подразумеваться устойчивость лекарственных препаратов к микробной контаминации [23].

ВВ, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость (ПВП, твин 80, другие ПАВ) — солюбилизаторы. ВВ данной группы применяются с целью увеличения растворимости труднорастворимых или практически нерастворимых ЛВ. Свойства и фармакологическая активность ЛВ определяются как особенностями их взаимодействия с рецепторами и ферментами, так и их водной растворимостью. Помимо взаимодействия с молекулами воды, растворимость ЛВ определяется также свойствами образующегося комплекса ЛВ–ВВ и, в этой связи, изменение растворимости может быть неоднозначным. Взаимодействие между составными частями ЛФ может носить как характер химических связей с энергией 40–140 ккал/моль (силы Ван-дер-Ваальса), так и характер электростатического притяжения, обусловленного полярностью и возникновением водородных мостиков с энергией порядка от 0,5 до 10 ккал/моль. Таким образом, смешанный характер взаимодействия между атомами, молекулами и ионами составных частей ЛФ обуславливает её новые физико-химические свойства. Это отражается в изменении растворимости, коэффициента диффузии, коэффициента липидно-водного распределения, и как следствие — в изменении проникающей способности действующего вещества через биологические мембраны [24]. Таким образом, введение солюбилизаторов в состав ЛФ изменяет БД лекарственного соединения [25]. Дополнительно использование солюбилизаторов может использоваться для уменьшения дозировки ЛВ за счёт более быстрого и полного всасывания препарата [26].

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) — амфифильные молекулы, которые накапливаются в пространстве между гидрофобными и гидрофильными соединениями и снижают поверхностное натяжение. Из-за присутствия и гидрофильных, и гидрофобных областей, ПАВ обычно используются в качестве эмульгаторов, солюбилизаторов, детергентов и веществ, улучшающих смачивание. Различают ионные и неионогенные ПАВ. Увеличенная гидрофобность и отсутствие заряда делают неионогенные ПАВ менее токсичными для биологических мембран по срав-

нению с ионными. Кроме того, неионогенные ПАВ являются более эффективными солюбилизаторами нерастворимых в воде ЛВ [27, 28]. Ряд работ посвящён исследованию проницаемости биологических мембран под воздействием таких ПАВ, как: натрия лаурилсульфат [29], твин 80 [30], твин 20 [31], плурионик Р85 [32], плурионик L61 [33], кремофор EL [30], кремофор RH40 [34], лецитины и стеролы подобные фосфолипидам [24].

Помимо прочего, широкое применение в качестве солюбилизаторов находят β -циклодекстрины (БЦД) [35]. Хотя БЦД и являются гидрофильными (так же как их комплексы), их растворимость в воде относительно низкая. Причина этого факта связана с высокой энергией кристаллической решетки [36], а также с внутримолекулярными водородными связями, которые препятствуют взаимодействию с молекулами воды (сольватации). Для преодоления данного ограничения были синтезированы производные БЦД путём ввода заместителей в определённые положения глюкозных колец, что приводило к снижению количества внутримолекулярных водородных связей и, как следствие, к увеличению растворимости. Среди типичных примеров таких производных можно выделить метил-БЦД, гидроксипропил-БЦД и сульфобутиловый эфир БЦД [37]. Однако помимо высокой растворимости такая модификация БЦД может часто приводить к увеличению токсичности. Так, из приведённых выше производных БЦД наиболее безопасными являются гидроксипропил-БЦД и сульфобутиловый эфир БЦД [36]. Кроме того, было показано, что фармакокинетические параметры многих ЛВ практически не изменяются после их совместного парентерального введения с данными производными БЦД [38]. Общий механизм реакции комплексообразования включает экзотермическое взаимодействие между молекулами ЛВ с внутренней полостью циклодекстрина (ЦД) (что характеризуется отрицательным значением энтальпии) и замещение молекул воды во внутренней полости ЦД молекулой ЛВ (что характеризуется отрицательной энтропией). Кроме того, присутствие небольших количеств гидрофильных полимеров (таких как ПВП) или определённых солей (к примеру, натрия ацетата либо натриевой соли салициловой кислоты) вместе с БЦД, как было показано ранее, стабилизировало комплексы ЛВ—ЦД посредством увеличения эффективности взаимодействий ЛВ с ЦД либо формированием растворимых в воде комплексов ЛВ—ЦД [37]. Также было установлено, что гидрофильные полимеры могут вызывать состояние перенасыщенности раствора ЛВ [39]. С целью увеличения растворимости БЦД и использования для стабилизации комплексов ЛВ—ЦД, были синтезированы и изучены полимеры на основе декстранов с включёнными молекулами БЦД [38]. Такой подход позволил увеличить растворимость полученных комплексов по сравнению с БЦД, а также избежать сте-

рических затруднений при «раскрытии» молекул ЦД. Необходимо также упомянуть, что FDA разрешает применение декстрана в качестве пищевой добавки.

Корригенты (сиропы, полисахариды, эфирные масла) используются для возможности исправлять вкус, цвет и запах лекарственных средств. Данная группа веществ используется, в основном, в детской практике [40].

Стоит отметить, что чёткой принадлежности вещества к той или иной группе может не быть. Это связано с тем, что одно и то же вещество часто может использоваться в разных качествах [41].

В настоящее время в качестве ВВ часто используют ВМС как синтетического, так и природного происхождения. Полимеры природного происхождения образуют части животных клеток, белков, углеводов, нуклеиновых кислот и, в этой связи, широко используются при изготовлении различных ЛФ, в некоторых случаях играя ключевую роль в изменении скорости высвобождения ЛВ [42]. Примерами полимеров природного происхождения, которые находят применение, могут служить полисахариды, камеди, крахмал и др. [43]. Использование природных биodeградируемых полимеров остаётся актуальным ввиду их распространённости в окружающей среде, а также высокой биосовместимости и возможности простой химической модификации [44].

Большое внимание среди ЛФ уделяется так называемым системам направленной доставки на основе полимерных веществ. Использование подобных систем позволяет накапливать целевое ЛВ в заданном участке ткани, органа. Подобное избирательное накопление действующих веществ в очаге поражения позволяет устранить возможное нежелательное воздействие лекарственного средства на здоровые органы и ткани, повысить его эффективность, а также снизить расход препарата [45].

Полисахариды широко используются при создании систем направленной доставки лекарств в качестве полиэлектролитов, образующих многомерные слои на основе различных факторов взаимодействия, таких как гидратация, внутренний состав, распределение заряда, химическая модификация и пр. Есть два основных фактора, которые делают полисахариды как природного, так и синтетического происхождения важным материалом, используемым в бионанотехнологии: (1) гликозидные связи, которые могут быть легко разрушены гидролитическими ферментами и в этой связи являющиеся биodeградируемыми; (2) присутствие положительно заряженных аминогрупп (NH_3^+), отрицательно заряженных карбоксильных групп (COO^-), либо сульфитных групп (SO_3^{2-}). Наличие разноименно заряженных функциональных групп в составе полисахаридов придают им свойство самоорганизующихся полиэлектролитов в процессе формирования нано- или микрочастиц [46].

Примером полисахарида, используемого для создания систем направленного транспорта, является хитозан [47], представляющий собой положительно заряженный полисахарид. Широкое распространение хитозана обусловлено его высокой биосовместимостью, биодegradацией, невысокой токсичностью, а также доступностью и невысокой стоимостью [48]. К отличительным особенностям хитозана относят высокую плотность положительного заряда, обусловленную протонированием аминогрупп в его структурной цепи. Таким образом, принимая во внимание отрицательный заряд слизистых оболочек, созданы системы направленной доставки лекарств [49], основанные на мукоадгезивных свойствах хитозана.

В последнее десятилетие особый интерес представляют т.н. полиэлектролитные комплексы (ПЭК), образующиеся в результате электростатического взаимодействия разноименно заряженных природных биополимеров. С учётом специфики применения созданы разные ЛФ ПЭК на основе хитозана: наночастицы, микрочастицы, таблетки, гели, мембраны и проч. [50]. Описаны имплантируемые системы доставки лекарств в виде мембран на основе хитозана [51]. Отмечена их меньшая цитотоксичность и более низкая скорость деградации по сравнению с синтетическими материалами. Используются подобные системы доставки, изготовленные также на основе альгинатов [52], а также хитозан-альгинатных электролитных комплексов [53].

Альгинаты представляют собой природные водорастворимые линейные полисахариды, добываемые из бурых и морских водорослей. Как отмечают авторы [54], содержание альгинатов в водорослях может достигать до 40% сухой массы сырья. Альгинаты состоят из чередующихся 1–4 связанных остатков α -L-гулуруновой и β -D-маннуруновой кислот. Таким образом, за счёт карбоксильных кислотных групп молекулы альгинатов приобретают отрицательный заряд и способны электростатически взаимодействовать с различными положительно заряженными катионами, образуя гели [55]. Скорость высвобождения лекарственного средства подобных систем может быть изменена путём взаимодействия препарата с полимером, а также путём химической иммобилизации препарата в полимерной цепи с помощью реакционноспособных групп карбоновой кислоты [56]. Данные виды гелей обычно используют для инкапсулирования водорастворимых препаратов, белков и биоактивных факторов [57], например, бычьего метгемоглобина [58] и бычьего сывороточного альбумина [59]. Инкапсуляция белков и биологически активных факторов в ионно-сшитые альгинатные гели может в значительной степени повысить их эффективность и направленность действия, что было показано в обширном исследовании [60]. Описаны ПЭК альгинатов с хитозаном, используемые для создания нанотрубок, нано- и микрочастиц,

мазей/гидрогелей, нитей и проч. [61]. Используются такие ПЭК как для доставки низкомолекулярных соединений [62], так и для создания систем доставки макромолекул, таких как пептиды, белки и нуклеотиды [63]. Известны примеры инкапсулирования противоопухолевых [64], глазных [65], лёгочных [49], противовоспалительных лекарственных средств [66], а также антибиотиков в виде мазей [67]. Отмечается также, что ПЭК на основе хитозана и альгинатов при введении в их состав плюронинов в качестве поверхностно-активных веществ, могут использоваться в качестве солюбилизаторов, когда целевое соединение плохо растворимо в воде [68]. Показано снижение уровня глюкозы у крыс, больных диабетом, при использовании капсул для перорального введения, изготовленных на основе липоинсулина, инкапсулированного в альгинат-хитозановую систему [69].

Пектин представляет собой широко распространённый природный полисахарид, который является основным составляющим компонентом клеточных стенок высших растений. Состав молекул пектина отличается в зависимости от источника, что в свою очередь влияет на его функциональные свойства [70], например, на желатирующую способность. Отличительным свойством пектина является возможность использовать его для создания систем направленной доставки лекарств в кишечнике [71]. Такое свойство пектина обусловлено его разрушением только под действием специфических пектинолитических ферментов. Однако ввиду высокой растворимости пектина для защиты приготовленных на его основе систем доставки лекарств при прохождении желудка и тонкого кишечника используют его различные модификации [72].

Для направленной доставки белков могут быть использованы системы на основе магнитных наночастиц, включённых в ПЭК полисахаридов. Отличительной особенностью таких систем доставки является стадия синтеза магнитных наночастиц, которая проводится непосредственно в матрице ПЭК. Помимо прочего, в случае использования таких систем отмечается возможность снижения их токсического эффекта по сравнению с другими магнитными наночастицами за счёт увеличения эффективности экскреции самих наночастиц [42]. Исследованы биоадгезивные свойства, а также эффективность направленной доставки систем на основе магнитных частиц, включённых в состав хитозан-альгинатных ПЭК [63, 73].

Каррагинан является природным линейным сульфатированным полисахаридом, добываемым из красных водорослей [74]. В зависимости от используемого сырья и методов экстракции, выделяют три основных типа: каппа(κ)-, иота(ι)- и лямбда(λ)-каррагинан, которые различаются по степени замещения сульфогрупп. Желатирующей способностью обладают только κ - и ι -каррагинан, первый из которых устой-

чивый и негибкий, а второй подвижный и эластичный. Принимая во внимание отрицательный заряд сульфогрупп, данный полисахарид вступает во взаимодействия с положительно заряженными молекулами, что в свою очередь может быть использовано для создания комбинированных материалов, например, на основе каррагинана и хитозана [75]. В фармацевтической промышленности каррагинаны используют в качестве желатирующих, стабилизирующих агентов, а также в качестве загустителей [41].

Другим полисахаридом, широко используемым для приготовления различных систем доставки лекарств, является гиалуроновая кислота [76]. Данное соединение представляет собой несulfатированный глюкозамингликан с повторяющимися блоками дисахарида, β -1,4-D-гиалуроновой кислоты - β -1,3-N-ацетил-D-глюкозамина. Гиалуроновая кислота входит в состав соединительных, эпителиальных, а также нейрональных тканей живых организмов [77]. Материалы, изготовленные на основе гиалуроновой кислоты, обладают ферментативной и коллоидной устойчивостью, низкой цитотоксичностью, варьируемыми размерами [78]. Гиалуроновая кислота также используется в морфогенезе, при лечении воспалений и заживлении ран [79]. Благодаря наличию в составе молекул гиалуроновой кислоты карбоксильных групп, данное соединение также широко используется для создания ПЭК с катионными биополимерами [80]. Описаны композитные полимерные плёнки на основе ПЭК хитозана с гиалуроновой кислотой [81]. Отмечена pH-зависимость высвобождения действующего вещества и низкая токсичность таких материалов. Разработан новый класс биологически совместимых и биодеградируемых композитных гидрогелей на основе водорастворимого хитозана и окисленной гиалуроновой кислоты либо альгинатов без добавления химически сшивающего агента [82]. Отмечена возможность использования гиалуроновой кислоты в сочетании с коллагеном для формирования полу-взаимопроникающих сетей с последующим инкапсулированием фибробластов и хондроцитов для формирования кровеносных сосудов [83].

Ксантановая камедь представляет собой гетерополисахарид, вырабатываемый бактериями *Xanthomonas campestris*. Основная структурная цепь состоит из пяти повторяющихся углеводных остатков, двух β -D-глюкозных остатков, соединенных по первой и четвёртой позиции с основной цепью, двух маннозных остатков и глюкуроновой кислоты в боковой цепи [84]. Ксантановую камедь относят к природным анионным полиэлектролитам ввиду наличия остатков уксусной и пировиноградной кислот. С 1968 г. FDA (Управление по контролю пищевых продуктами и лекарственных препаратов, США) не ограничивает количественное использование ксантановой камеди в пищевой и фармацевтической промышленности. Это связано, прежде всего, с отсутствием токсичности и природ-

ным происхождением данного соединения. Известны примеры использования ксантановой камеди для приготовления таких систем с pH-зависимым высвобождением включенных в них веществ [85]. Также ксантановая камедь может быть использована для приготовления криогелей, которые используются, в частности, для инкапсулирования различных ферментов [86].

Другим примером экзополисахарида является геллановая камедь, которая вырабатывается бактериями *Pseudomonas elodeae* [87]. Структурная цепь геллановой камеди состоит из повторяющихся блоков глюкозы, глюкуроновой кислоты и рамнозы в соотношении 2:1:1. При растворении в воде приобретает отрицательный заряд. Ввиду биосовместимости и невысокой токсичности геллановая камедь используется как в пищевой (там же), так и тканевой инженерии [88]. Особенностью геллановой камеди является температурная зависимость её желатирующих свойств [89].

Гуммиарабик, или аравийская камедь, представляет собой сложный полисахарид, состоящий из смеси кальциевых, магниевых и калиевых солей полисахаридных кислот, структурная цепь которых состоит из 1, 3-связанных β -D-галактопиранозильных блоков с различными белками [90]. Как природный гликопротеин с высокой растворимостью и низкой вязкостью даже в высоких концентрациях, гуммиарабик является превосходным эмульгатором, а также используется для приготовления систем направленной доставки на основе ПЭК, ввиду его высокого отрицательного заряда в нейтральных и слабокислотных растворах [90].

Коллаген является одним из самых распространённых белков на земле [91]. Известны различные ЛФ на основе коллагена. Применяют коллаген как самостоятельное лекарственное средство (также в смеси с другими лекарственными веществами), так и в качестве вспомогательного вещества. Ввиду возможности создания материалов различной пространственной ориентации и формы на основе коллагена, его используют для создания таблетированных ЛФ, различных покрытий и вставок, частиц, в основах мазей и суппозиториях, в качестве эмульгатора и стабилизатора, а также при создании различных ЛФ направленной доставки. На основе коллагена *in vitro* созданы 3D — модели мембран, клеток и тканей, которые могут быть использованы для визуализации и изучения процессов жизнедеятельности организма и различных патологий [91].

Одним из наиболее доступных, возобновляемых и разносторонних природных полимеров является крахмал [92], который состоит из двух полисахаридов: амилозы (структура с неразветвлённой цепью, к которой остатки глюкозы присоединены в α -1,4-положениях) и амилопектина (разветвленная структурная цепь, к которой остатки глюкозы присоединены в точках разветвления по α -1,6-положениям).

Крахмал используется как при создании твёрдых ЛФ, так и в качестве стабилизатора суспензий и эмульсий. На основе карбоксиметилкрахмала создана ЛФ мезаламина для его направленной доставки в кишечник [93]. Отличительной особенностью данной ЛФ является рН-устойчивость, невысокая стоимость сырья и простота изготовления. При использовании карбоксиметилкрахмала с высоким содержанием амилозы в качестве ВВ созданы таблетированные ЛФ с контролируемым высвобождением активного компонента [94].

Отмечается использование лецитинов, особенно фракций с высоким содержанием фосфатидилхолина как в качестве самостоятельных лекарственных средств, так и в качестве ВВ для создания различных ЛФ [93], таких как липосомы, мицеллы и эмульсии. Лецитины используют для повышения резорбции, в качестве солюбилизаторов, а также для снижения токсичности [95].

Также, в качестве ВВ при изготовлении различных ЛФ широко применяются синтетические полимеры: полипропиленгликоль (ПЭГ) и его сополимеры, полиакриловая кислота, поливиниловый спирт (ПВС), полиэтиленоксид различных молекулярных масс (ПЭО), поливинилпирролидон (ПВП), эфиры целлюлозы, твин-80 и другие. Среди эфиров целлюлозы карбоксиметилцеллюлоза и её натриевая и калиевая соли являются одними из наиболее востребованных в области биомедицинских приложений [96].

ПЭГ широко используется в качестве материала оболочек ввиду его биосовместимости и растворимости в воде. M.Oishi и соавт. [97] описали использование ПЭГилированного наногеля для доставки доксорубина. Данный наногель построен на основе сшитого, рН-зависимого полиаминного ядра со связанными цепями ПЭГ. При высоком или нейтральном значении рН ПЭГ-гель имеет компактную структуру. Однако при уменьшении рН наблюдалось увеличение объёма полимера с последующим высвобождением ЛВ. W.S.Shim и соавторы [98] синтезировали рН- и термозависимый блочный сополимер добавлением рН-зависимого олигомера сульфамата к термозависимому блочному сополимеру на основе ПЭГ. При рН около 8,0 данный сульфонамид-модифицированный блочный сополимер в течение примерно 2 ч при температуре тела представляет

собой золь; в то же время при понижении уровня рН до физиологических значений порядка 7,4 и температуре около 37°C достаточно быстро (около 5 мин) образуется гель. В работе [99] описан синтез биосовместимых мицелл и везикул с рН-зависимой проницаемостью. Физико-химические и функциональные особенности дополняют потенциальную ценность кислоторасщепляемого полибутилакрилата, покрытого поли(ПЭГ-акрилатом), в качестве носителей для доставки гидрофобных ЛВ в места пониженной кислотности [100].

Авторы [101] синтезировали гидрогель на основе этил-2-ацетил-3-оксо-4-пентаноата (4-ацетил-ацетилэтилацетат) и акриловой кислоты. Отмечено, что температура объёмного фазового перехода находилась в диапазоне от 50 до 62°C в зависимости от условий синтеза, а критическое значение рН для подобного объёмного фазового изменения составило 9,5. На основе материалов такого класса синтезированы нанокапсулы для направленной доставки лекарств [102]. Авторы [103] синтезировали рН- и температурозависимый гидрогель, который можно использовать для доставки биоактивных молекул в область инфаркта миокарда, что было показано в модельных опытах на крысах. Такая система может улучшить терапевтические методы ангиогенеза за счёт предоставления пространственно-временной контролируемой доставки ангиогенного фактора роста. Также подобный материал был использован для направленной доставки фибробластного фактора роста к месту ишемического инфаркта в модельном эксперименте на животных. Показано улучшение ангиогенеза и увеличение терапевтического эффекта по отношению к сердечной функции и периферическому кровотоку в сравнении с введением солевого раствора [103].

Таким образом, основываясь на опубликованных данных, можно заключить, что существует обширный выбор вспомогательных веществ, используемых с целью создания ЛФ направленной доставки активного компонента с заданными свойствами. Выбор ВВ является одним из факторов, влияющих на биологическую доступность ЛВ. Также, потенциальная вариативность используемых материалов может быть дополнена широким спектром технологических приёмов изготовления ЛФ.

Литература

1. Zhang M.-Q., Wilkinson B. Drug discovery beyond the „rule-of-five“. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007; 18: 6: 478—488.
2. Vistoli G., Pedretti A., Testa B. Assessing drug-likeness — what are we missing? *Drug Discovery Today.* 2008; 13: 7—8: 285—294.
3. Di L., Fish P. V., Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development. *Drug Discovery Today.* 2012; 17: 9: 486—495.
4. Kang H.C., Huh K.M., Bae Y.H. Polymeric nucleic acid carriers: current issues and novel design approaches. *J. Controlled Release.* 2012; 164: 3: 256-264.
5. Prakash S., Malhotra M., Shao W. et al. Polymeric nanohybrids and functionalized carbon nanotubes as drug delivery carriers for cancer therapy. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2011; 63: 14: 1340—1351.

6. Felber A.E., Bay?-Puxan N., Delevey G.F. et. al. The interactions of amphiphilic antisense oligonucleotides with serum proteins and their effects on in vitro silencing activity. *Biomaterials*. 2012; 33: 25: 5955—5965.
7. Yamashita F., Hashida M. Pharmacokinetic considerations for targeted drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2013; 65: 1: 139—147.
8. Hunter A.C., Elsom J., Wibroe P.P., Moghimi S.M. Polymeric particulate technologies for oral drug delivery and targeting: a pathophysiological perspective. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biol. Med.* 2012; 8: S5—S20.
9. Yousefi A., Storm G., Schiffelers R., Mastrobattista E. Trends in polymeric delivery of nucleic acids to tumors. *J. Controlled Release*. 2013; 170: 2: 209—218.
10. Chen M.-C., Mi F.-L., Liao Z.-X. et. al. Recent advances in chitosan-based nanoparticles for oral delivery of macromolecules. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2013; 65: 6: 865—879.
11. Lalatsa A., Schätzlein A.G., Mazza M. et. al. Amphiphilic poly (1-amino acids) — new materials for drug delivery. *J. Controlled Release*. 2012; 161: 2: 523—536.
12. Li J., Huo M., Wang J., Zhou J. et. al. Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel. *Biomater.* 2012; 33: 7: 2310—2320.
13. Mishra D., Kang H.C., Bae Y.H. Reconstitutible charged polymeric (PLGA) 2-b-PEI micelles for gene therapeutics delivery. *Biomater.* 2011; 32: 15: 3845—3854.
14. Chen M.-L. Lipid excipients and delivery systems for pharmaceutical development: a regulatory perspective. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2008; 60: 6: 768—777.
15. Pilcer G., Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2010; 392: 1: 1—19.
16. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Бlynская Е.В. и др. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 9: 4: 43—47.
17. Lee C.H., Kim J.—H., Lee H.J. et. al. The generation of iPS cells using non-viral magnetic nanoparticlebased transfection. *Biomater.* 2011; 32: 28: 6683—6691.
18. Shirsand S.B., Ramani R.G., Swamy P.V. Novel co-processed superdisintegrants in the design of fast dissolving tablets. *Int. J. Pharma & Bio Sciences*. 2010; 1: 1: 1—12.
19. Hamid K.A., Katsumi H., Sakane T., Yamamoto A. The effects of common solubilizing agents on the intestinal membrane barrier functions and membrane toxicity in rats. *Int. J. Pharm.* 2009; 379: 1: 100—108.
20. Beig A., Miller J.M., Dahan A. Accounting for the solubility — permeability interplay in oral formulation development for poor water solubility drugs: the effect of PEG-400 on carbamazepine absorption. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 81: 2: 386—391.
21. Jannin V., Rodier J.-D., Musakhanian J. Polyoxylglycerides and glycerides: Effects of manufacturing parameters on API stability, excipient functionality and processing. *Int. J. Pharm.* 2014; 466: 1: 109—121.
22. Baki G., Bajdik J., Kelemen A., Pintye—H?di K. Formulation of a solid intravaginal matrix system to prolong the pH-decreasing effect of lactic acid. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2009; 19: 2: 133—137.
23. Hu S.-G., Jou C.-H., Yang M. Protein adsorption, fibroblast activity and antibacterial properties of poly (3-hydroxybutyric acid-co-3-hydroxyvaleric acid) grafted with chitosan and chitooligosaccharide after immobilized with hyaluronic acid. *Biomater.* 2003; 24: 16: 2685—2693.
24. Goole J., Lindley D.J., Roth W. et. al. The effects of excipients on transporter mediated absorption. *Int. J. Pharm.* 2010; 393: 1: 17—31.
25. Carrier R.L., Miller L.A., Ahmed I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *J. Controlled Release*. 2007; 123: 2: 78—99.
26. Sarode A.L., Wang P., Obara S., Worthen D.R. Supersaturation, nucleation, and crystal growth during single- and biphasic dissolution of amorphous solid dispersions: Polymer effects and implications for oral bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014; 86: 3: 351—360.
27. Bhatt D., Maheria K., Parikh J. Mixed system of ionic liquid and non-ionic surfactants in aqueous media: Surface and thermodynamic properties. *J. Chem. Thermodyn.* 2014; 74: 184—192.
28. Ouellet-Plamondon C.M., Stasiak J., Al—Tabbaa A. The effect of cationic, non-ionic and amphiphilic surfactants on the intercalation of bentonite. *Colloids Surf., A: Physicochem. Eng. Aspects*. 2014; 444: 330—337.
29. Rege B.D., Yu L.X., Hussain A.S., Polli J.E. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90: 11: 1776—1786.
30. Wagner D., Spahn-Langguth H., Hanafy A. et. al. Intestinal drug efflux: formulation and food effects. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2001; 50: S13—S31.
31. Yamagata T., Kusuvara H., Morishita M. et. al. Improvement of the oral drug absorption of topotecan through the inhibition of intestinal xenobiotic efflux transporter, breast cancer resistance protein, by excipients. *Drug Metab. Dispos.* 2007; 35: 7: 1142—1148.
32. Batrakova E.V., Li S., Li Y. et. al. Effect of pluronic P85 on ATPase activity of drug efflux transporters. *Pharm. Res.* 2004; 21: 12: 2226—2233.
33. Krylova O.O., Pohl P. Ionophoric activity of pluronic block copolymers. *Biochem.* 2004; 43: 12: 3696—3703.
34. Tayrouz Y. Pharmacokinetic and pharmaceutic interaction between digoxin and Cremophor RH40. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 5: 397—405.
35. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R.K. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *Aaps Pharmscitech.* 2005; 6: 2: E329—E357.
36. Loftsson T., Brewster M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010; 62: 11: 1607—1621.
37. Brewster M. E., Vandecruys R., Peeters J. et. al. Comparative interaction of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and sulfobutylether- β -cyclodextrin with itraconazole: phase-solubility behavior and stabilization of supersaturated drug solutions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008; 34: 2: 94—103.
38. Kurkov S.V., Madden D.E., Carr D., Loftsson T. The effect of parenterally administered cyclodextrins on the pharmacokinetics of coadministered drugs. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101: 12: 4402—4408.

39. Di Cagno M., Luppi B. Drug «supersaturation» states induced by polymeric micelles and liposomes: A mechanistic investigation into permeability enhancements. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 48: 4: 775—780.
40. Suzuki H., Onishi H., Hisamatsu S. et. al. Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling. *Int. J. Pharm.* 2004; 278: 1: 51—61.
41. Yu G., Yang B., Ren W. et. al. A comparative analysis of four kinds of polysaccharides purified from *Furcellaria lumbricalis*. *J. Ocean Univ. China.* 2007; 6: 1: 16—20.
42. Dai S., Ravi P., Tam K.C. pH-Responsive polymers: synthesis, properties and applications. *Soft Matter.* 2008; 4: 3: 435—449.
43. Luo Y., Teng Z., Wang X., Wang Q. Development of carboxymethyl chitosan hydrogel beads in alcohol-aqueous binary solvent for nutrient delivery applications. *Food Hydrocolloids.* 2013; 31: 2: 332—339.
44. Sonia T.A., Sharma C.P. An overview of natural polymers for oral insulin delivery. *Drug Discovery Today.* 2012; 17: 13: 784—792.
45. Aryal M., Arvanitis C.D., Alexander P.M., McDannold N. Ultrasound-mediated blood—brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2014; 72: 94—109.
46. Raveendran S., Yoshida Y., Maekawa T., Kumar D.S. Pharmaceutically versatile sulfated polysaccharide based bionano platforms. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2013; 9: 5: 605—626.
47. Jayakumar R., Prabakaran M., Sudheesh Kumar P.T. et. al. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol. Adv.* 2011; 29: 3: 322—337.
48. Kean T., Thanou M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2010; 62: 1: 3—11.
49. Elzatahry A.A., Mohy Eldin M.S., Soliman E.A., Hassan E.A. Evaluation of alginate—chitosan bioadhesive beads as a drug delivery system for the controlled release of theophylline. *J. Appl. Polym. Sci.* 2009; 111: 5: 2452—2459.
50. Boddohi S., Moore N., Johnson P.A., Kipper M.J. Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan. *Biomacromolecules.* 2009; 10: 6: 1402—1409.
51. Mi F.-L., Tan Y.-C., Liang H.-C. et. al. In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin. *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2001; 12: 8: 835—850.
52. Shi J., Liu X., Shang Y., Cao S. Biomineralized polysaccharide alginate membrane for multi-responsive controlled drug delivery. *J. Membrane Sci.* 2010; 352: 1: 262—270.
53. Chen T.W., Chang S.J., Niu G.C.-C., Hsu Y.T., Kuo S.M. Alginate-coated chitosan membrane for guided tissue regeneration. *J. Appl. Polym. Sci.* 2006; 102: 5: 4528—4534.
54. George M., Abraham T.E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan — a review. *J. Controlled Release.* 2006; 114: 1: 1—14.
55. Luo Y., Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 64: 353—367.
56. Gong R., Li C., Zhu S. et. al. A novel pH-sensitive hydrogel based on dual crosslinked alginate/N- α -glutaric acid chitosan for oral delivery of protein. *Carbohydr. Polym.* 2011; 85: 4: 869—874.
57. Joshi A., Solanki S., Chaudhari R. et. al. Multifunctional alginate microspheres for biosensing, drug delivery and magnetic resonance imaging. *Acta Biomaterialia.* 2011; 7: 11: 3955—3963.
58. Ribeiro A. J., Silva C., Ferreira D., Veiga F. Chitosan-reinforced alginate microspheres obtained through the emulsification/internal gelation technique. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 25: 1: 31—40.
59. Vandenberg G.W., Drolet C., Scott S.L., de la Noe J. Factors affecting protein release from alginate—chitosan coacervate microcapsules during production and gastric/intestinal simulation. *J. Controlled Release.* 2001; 77: 3: 297—307.
60. Yang L., Liu H. Stimuli-responsive magnetic particles and their applications in biomedical field. *Powder Technol.* 2013; 240: 54—65.
61. Sæther H.V., Holme H.K., Maurstad G. et. al. Polyelectrolyte complex formation using alginate and chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2008; 74: 4: 813—821.
62. Liu H.-J., Li P., Wei Q. Magnetic N-succinyl chitosan/alginate beads for carbamazepine delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010; 36: 11: 1286—1294.
63. Zhang Y., Wei W., Lv P. et. al. Preparation and evaluation of alginate—chitosan microspheres for oral delivery of insulin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011; 77: 1: 11—19.
64. Tavakol M., Vashghani—Farahani E., Dolatabadi—Farahani T., Hashemi—Najafabadi S. Sulfasalazine release from alginate-N, O-carboxymethyl chitosan gel beads coated by chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2009; 77: 2: 326—330.
65. Motwani S.K., Chopra S., Talegaonkar S. et. al. Chitosan—sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: Formulation, optimisation and in vitro characterization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 68: 3: 513—525.
66. Wong T.W., Chan L.W., Kho S.B., Sia Heng P.W. Design of controlled-release solid dosage forms of alginate and chitosan using microwave. *J. Controlled Release.* 2002; 84: 3: 99—114.
67. Zhao Q. S., Ji Q. X., Cheng X. J. et. al. Preparation of alginate coated chitosan hydrogel beads by thermosensitive internal gelation technique. *J. Sol—Gel Sci. Technol.* 2010; 54: 2: 232—237.
68. Das R.K., Kasoju N., Bora U. Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2010; 6: 1: 153—160.
69. El-Sherbiny I.M. Enhanced pH-responsive carrier system based on alginate and chemically modified carboxymethyl chitosan for oral delivery of protein drugs: preparation and in-vitro assessment. *Carbohydr. Polym.* 2010; 80: 4: 1125—1136.
70. Ridley B.L., O'Neill M.A., Mohnen D. Pectins: structure, biosynthesis, and oligogalacturonide-related signaling. *Phytochem.* 2001; 57: 6: 929—967.
71. Sinha R., Kumria R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2001; 224: 1: 19—38.
72. Sriamornsak P. Application of pectin in oral drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliver.* 2011; 8: 8: 1009—1023.

73. Wittaya-areekul S., Kruenate J., Prahsarn C. Preparation and *in vitro* evaluation of mucoadhesive properties of alginate/chitosan microparticles containing prednisolone. *Int. J. Pharm.* 2006; 312: 1: 113–118.
74. Prajapati V.D., Maheriya P.M., Jani G.K., Solanki H.K. Carrageenan: a natural seaweed polysaccharide and its applications. *Carbohydr. Polym.* 2014; 105: 97–112.
75. Piyakulawat P., Praphairaksit N., Chantarasiri N., Muangsin N. Preparation and evaluation of chitosan/carrageenan beads for controlled release of sodium diclofenac. *Aaps PharmSciTech.* 2007; 8: 4: 120–130.
76. Amiji M.M. Synthesis of anionic poly (ethylene glycol) derivative for chitosan surface modification in blood-contacting applications. *Carbohydr. Polym.* 1997; 32: 3: 193–199.
77. Ekici S., Ilgin P., Butun S., Sahiner N. Hyaluronic acid hydrogel particles with tunable charges as potential drug delivery devices. *Carbohydr. Polym.* 2011; 84: 4: 1306–1313.
78. Xu X., Jha A.K., Harrington D.A. et. al. Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex networks. *Soft Matter.* 2012; 8: 12: 3280–3294.
79. Pérez R.A., Won J.-E., Knowles J.C., Kim H.-W. Naturally and synthetic smart composite biomaterials for tissue regeneration. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2013; 65: 4: 471–496.
80. Contreras-Ruiz L., de la Fuente M., García-Vázquez C. et. al. Ocular tolerance to a topical formulation of hyaluronic acid and chitosan-based nanoparticles. *Cornea.* 2010; 29: 5: 550–558.
81. Manna U., Bharani S., Patil S. Layer-by-layer self-assembly of modified hyaluronic acid/chitosan based on hydrogen bonding. *Biomacromol.* 2009; 10: 9: 2632–2639.
82. Tan R., She Z., Wang M. et. al. Thermo-sensitive alginate-based injectable hydrogel for tissue engineering. *Carbohydr. Polym.* 2012; 87: 2: 1515–1521.
83. Ji C., Khademhosseini A., Dehghani F. Enhancing cell penetration and proliferation in chitosan hydrogels for tissue engineering applications. *Biomater.* 2011; 32: 36: 9719–9729.
84. García-Ochoa F., Santos V.E., Casas J.A., Gómez E. Xanthan gum: production, recovery, and properties. *Biotechnol. Adv.* 2000; 18: 7: 549–579.
85. Phaechamud T., Ritthidej G.C. Sustained-release from layered matrix system comprising chitosan and xanthan gum. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007; 33: 6: 595–605.
86. Liu H., Nakagawa K., Kato D. et. al. Enzyme encapsulation in freeze-dried bionanocomposites prepared from chitosan and xanthan gum blend. *Mater. Chem. Phys.* 2011; 129: 1: 488–494.
87. Giavasis I., Harvey L.M., McNeil B. Gellan gum. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2000; 20: 3: 177–211.
88. Silva-Correia J., Oliveira J.M., Caridade S.G. et. al. Gellan gum-based hydrogels for intervertebral disc tissue?engineering applications. *J. Tissue Eng. Regenerative Med.* 2011; 5: 6: e97–e107.
89. Prajapati V. D., Jani G.K., Zala B.S., Khutliwala T.A. An insight into the emerging exopolysaccharide gellan gum as a novel polymer. *Carbohydr. Polym.* 2013; 93: 2: 670–678.
90. Ali B.H., Ziada A., Blunden G. Biological effects of gum arabic: a review of some recent research. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47: 1: 1–8.
91. Parenteau–Bareil R., Gauvin R., Berthod F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. *Mater.* 2010; 3: 3: 1863–1887.
92. Assaad E., Mateescu M.A. The influence of protonation ratio on properties of carboxymethyl starch excipient at various substitution degrees: Structural insights and drug release kinetics. *Int. J. Pharm.* 2010; 394: 1: 75–84.
93. Friciu M.M., Canh Le T., Ispas-Szabo P., Mateescu M.A. Carboxymethyl starch and lecithin complex as matrix for targeted drug delivery: I. Monolithic Mesalamine forms for colon delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 85: 3: 521–530.
94. Calinescu C., Nadeau É., Mulhbach J., Fairbrother J.M., Mateescu M.—A. Carboxymethyl high amylose starch for F4 fimbriae gastro-resistant oral formulation. *Int. J. Pharm.* 2007; 343: 1: 18–25.
95. Qureshi A.I., Cohen R.D. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2005; 57: 2: 281–302.
96. Siepmann J., Peppas N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2012; 64: 163–174.
97. Oishi M., Hayashi H., Iijima M., Nagasaki Y. Endosomal release and intracellular delivery of anticancer drugs using pH-sensitive PEGylated nanogels. *J. Mater. Chem.* 2007; 17: 35: 3720–3725.
98. Shim W.S., Kim J.-H., Park H. et. al. Biodegradability and biocompatibility of a pH- and thermo-sensitive hydrogel formed from a sulfonamide-modified poly (ϵ -caprolactone-co-lactide)—poly (ethylene glycol)—poly (?-caprolactone-co-lactide) block copolymer. *Biomater.* 2006; 27: 30: 5178–5185.
99. Du J., Tang Y., Lewis A.L., Armes S.P. pH-sensitive biocompatible block copolymer vesicles for drug delivery. *J. Controlled Release.* 2011; 152: e16–e17.
100. Ho V.H.B., Slater N.K.H., Chen R. pH-responsive endosomolytic pseudo-peptides for drug delivery to multicellular spheroids tumour models. *Biomater.* 2011; 32: 11: 2953–2958.
101. Yuan C.-H., Lin S.—B., Liu B. et. al. Synthesis and characterization of poly (4-acetyl acryloyl ethyl acetate-co-acrylic acid) novel temperature/pH-sensitive hydrogels. *Sens. Actuators, B: Chem.* 2009; 140: 1: 155–161.
102. Mu B., Liu P. Temperature and pH dual responsive crosslinked polymeric nanocapsules via surface-initiated atom transfer radical polymerization. *React. Funct. Polym.* 2012; 72: 12: 983–989.
103. Garbern J.C., Minami E., Stayton P.S., Murry C.E. Delivery of basic fibroblast growth factor with a pH-responsive, injectable hydrogel to improve angiogenesis in infarcted myocardium. *Biomater.* 2011; 32: 9: 2407–2416.