

УДК 579.6

## ПОЛИМЕРНЫЕ МИЦЕЛЛЫ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ (ОБЗОР)

© 2022 г. О. И. Гулий<sup>1</sup> \*, С. А. Староверов<sup>1, 2</sup>, А. С. Фомин<sup>1</sup>, Е. Г. Жничкова<sup>2</sup>, С. В. Козлов<sup>2</sup>, Л. Г. Ловцова<sup>2</sup>, Л. А. Дыкман<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ “Саратовский научный центр РАН” (ИБФРМ РАН), Саратов, 410049 Россия

<sup>2</sup>Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова, Саратов, 410012 Россия

\*e-mail: gulyi\_olga@mail.ru

Поступила в редакцию 24.03.2022 г.

После доработки 03.06.2022 г.

Принята к публикации 04.07.2022 г.

Для повышения эффективности взаимодействия лекарственного средства и мишени все большую актуальность приобретает метод направленного транспорта лекарств, позволяющий увеличить его концентрацию в определенном месте и заблокировать или сильно ограничить их накопление в здоровых органах и тканях. Нанопрепараты на основе мицелл можно рассматривать как систему с уникальными характеристиками по сравнению с другими наноносителями, поскольку меньший размер обеспечивает возможность пассивного нацеливания на органы мишени (даже плохо проникаемые) и эффективную интернализацию клетками. Полимерные мицеллы находят все более широкое применение для создания систем доставки лекарств. В работе представлен краткий обзор по применению полимерных мицелл-носителей в системах доставки лекарственных средств, основных принципах их приготовления, характеристики, фармакокинетики мицеллярных препаратов и возможности их практического применения.

**Ключевые слова:** полимерные мицеллы, система доставки лекарств, поверхностно-активные вещества, амфифильность, солюбилизация, фармакокинетика

**DOI:** 10.31857/S0555109922060058

Биологическое действие лекарства зависит от его фармакологических свойств, которые обусловлены взаимодействием между лекарством и рецепторами в месте действия медикамента. Для повышения эффективности взаимодействия лекарства и мишени в медицине и фармакологии все большую актуальность приобретает использование методов направленного транспорта лекарственных средств (ЛС), обеспечивающих их адресную доставку в таргетные органы, ткани и клетки, в частности, за счет модификации поверхности носителя различными векторами. Направленный транспорт позволяет увеличить концентрацию доставляемых средств в определенном месте и заблокировать или сильно ограничить их накопление в здоровых органах и тканях. По существу, полимерные транспортные средства позволяют доставить лекарства в течение короткого временного промежутка к локальному участку действия. Такие транспортные средства разработаны для того, чтобы увеличить не только безопасность и эффективность препарата, но и улучшить его совместимость с организмом пациента. Важным является достижение желаемого терапевтического воздей-

ствия при минимальных побочных эффектах. Направленный транспорт позволяет не только повысить продолжительность и эффективность действия лекарства, но и значительно снизить его побочные эффекты [1–5]. Основные преимущества системы адресной доставки ЛС представлены на рис. 1 [6]. Современное состояние получения и использования разнообразных средств направленного транспорта представлено в обзорах [7–11].

Системы доставки лекарств на основе микро- и наночастиц подразделяются на следующие классы:

- микросферы, представляющие собой частицы размером 1–100 мкм;
- наночастицы, представляющие собой коллоидные частицы с размером от 10 до 1000 нм;
- стеклоподобные сахарные матрицы;
- липосомы;
- клеточные частицы, такие как эритроциты, лейкоциты и тромбоциты [12].

Полимерные наночастицы являются идеальными кандидатами для доставки ЛС, поскольку они биоразлагаемы, растворимы в воде, биосов-

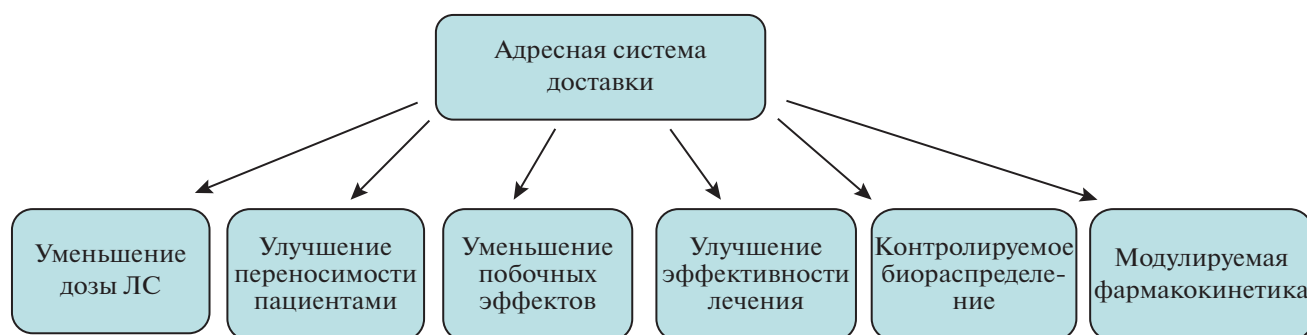


Рис. 1. Основные преимущества адресной системы доставки ЛС.

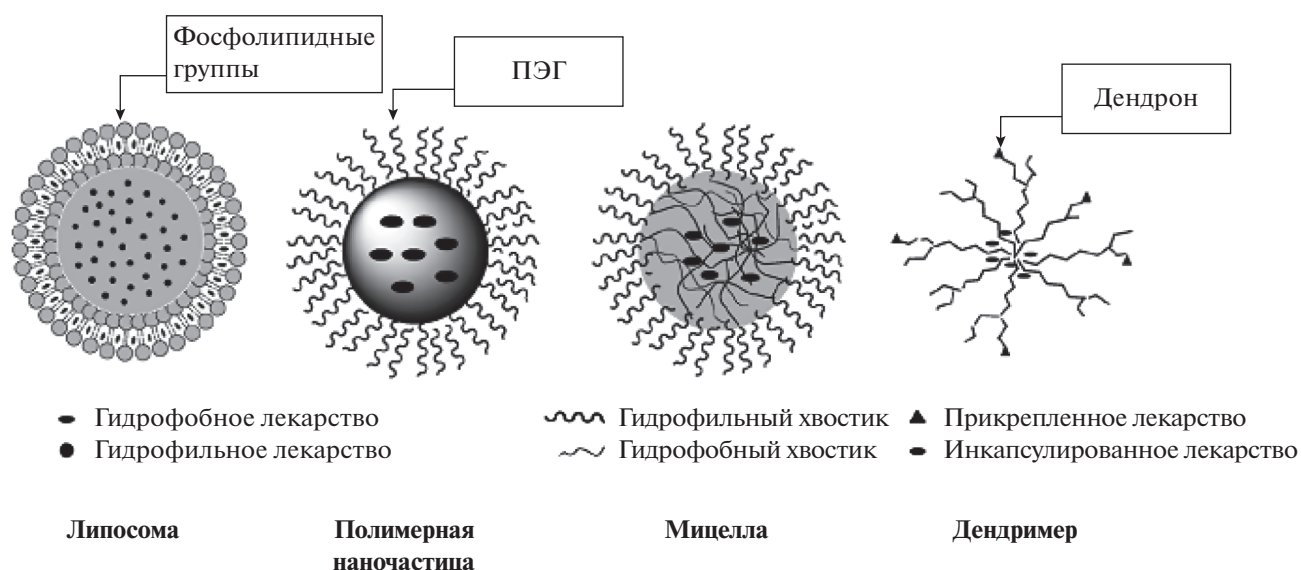


Рис. 2. Общая конструкция наноносителей для доставки ЛС в форме липосомы, полимерных наночастиц, мицелл и дендримеров [19].

местимы и стабильны при хранении [13]. Поверхности полимерных наночастиц можно легко модифицировать для дополнительного нацеливания и доставки не только ЛС, но и белков и генетического материала к целевым органам и тканям [14]. Благодаря указанным качествам полимерные наночастицы являются перспективными для применения в онкологической медицине, генной терапии и диагностике [15, 16]. К недостаткам полимерных наночастиц можно отнести повышенный риск агрегации частиц и проявление токсичности [17].

Наиболее распространенными формами полимерных наночастиц являются нанокапсулы (полости, окруженные полимерной мембраной или оболочкой) и наносферы (системы твердых матриц) [18]. Наноносители для доставки ЛС подразделяются на такие формы, как липосомы, полимерные наночастицы, мицеллы и дендримеры, общая конструкция которых представлена на рис. 2 [19].

Среди наночастиц, применяемых для транспортной системы доставки, определенные преимущества имеют полимерные мицеллы, поскольку в их состав входят амфифильные полимеры, которые самоорганизуются в водной среде. Эти амфифильные полимеры построены с использованием различных полимерных блоков. Таким образом, полимерные мицеллы представляют собой наноразмерные структуры ядро/оболочка, образованные амфифильными блок-сополимерами. Блоки могут быть адаптированы в зависимости от требований оптимального гидрофобного/липофильного баланса, размера, способности загружать лекарство, способности мицеллообразования и стабильности в большом круге кровообращения. Наноразмер мицелл позволяет более эффективно выходить через сосудистую сеть по сравнению с другими системами доставки лекарств. Гидрофильное полимерное покрытие позволяет оставаться нераспознанными ретикулоэндотелиальной системой [20].

Нанопрепараты на основе мицелл можно рассматривать как систему с уникальными характеристиками по сравнению с другими наноносителями, обладающую меньшими размерами, обеспечивающую пассивное нацеливание на органы мишени (даже плохо проницаемые) [21] и более эффективную интернализацию клетками [22], хорошие солюбилизирующие свойства гидрофобных соединений, ассимилированных в липофильном ядре, и увеличенное время циркуляции в крови, обеспечиваемое гидрофильной короной [23, 24].

Целью настоящей работы является демонстрация основных этапов приготовления полимерных мицелл, характеристики и возможности их применения в качестве носителя при адресной доставке ЛС.

**Адресная доставка лекарственного препарата.** Адресная доставка ЛС приводит к преимущественным накоплениям препарата в целевой зоне, которая не зависит от способа и пути введения препарата. С другой стороны, таргетная терапия или таргетная медицина означает специфическое взаимодействие между ЛС и его рецептором на молекулярном уровне. Эффективные целевые системы доставки лекарств подразумевают четыре основных требования:

- сохранение терапевтической дозы,
- отсутствие предварительной деградации препарата,
- направленность к мишени,
- высвобождение инкапсулированного препарата.

В настоящее время доступны три контролируемых технологии высвобождения [25–28]:

- периодическое высвобождение, при котором постоянное количество препарата выделяется с постоянным интервалом времени,
- высвобождение по принципу обратной связи, при котором препарат высвобождается по команде от физического сигнала,
- непрерывное высвобождение – лекарство высвобождается с постоянной скоростью.

Способы высвобождения ЛС из полимера подразделяются на физические и химические. При физическом способе высвобождение контролируется диффузией ЛС/растворителя или проникновением ЛС через мембрану [29]. ЛС помещается в контейнер со стенкой-мембраной. Скорость выделения ЛС из диффузионно-контролируемых систем зависит от физических свойств и размера молекул ЛС, а также от уровня нагрузки, площади поверхности мембраны и длины пути диффузии.

Химический способ заключается в гидролитическом или ферментативном расщеплении основной цепи или отщеплении боковой цепи биоразлагаемого полимера.

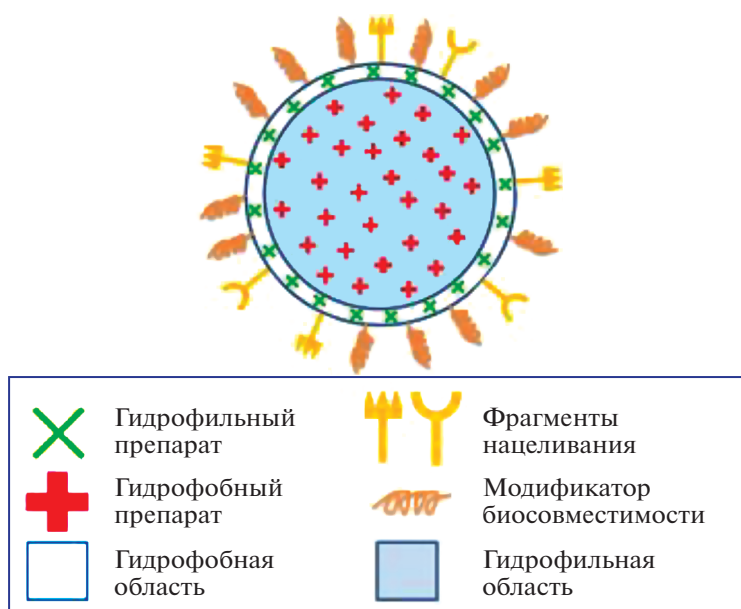
Высвобождение ЛС из системы доставки контролируется за счет диффузии. Функционализация поверхности системы доставки и выбор правильного материала для мембраны играют решающую роль в кинетике высвобождения ЛС. Материал каркаса/мембраны с контролируемым высвобождением должен быть неиммуногенным, нетоксичным и биосовместимым, иметь пониженную прочность на растяжение, удерживать необходимое количество лекарственного средства и, что наиболее важно, материал должен обеспечивать контролируемое высвобождение препарата. Как правило, состав наночастиц с конкретным лекарственным средством загружают в пространство резервуара, а затем поверхность резервуара покрывают мембраной с программируемой скоростью, которая может быть дополнительно спроектирована для управления поведением высвобождения лекарственного средства.

Высвобождение ЛС из системы адресной доставки может модулироваться внешними или внутренними раздражителями. Это связано с тем, что разные органы имеют разную биологическую среду с характерными физическими, химическими, электрическими и биохимическими параметрами. Например, разные органы/части тела имеют разный рН, например, кровь (рН 7.4), опухолевые ткани (рН 6.5–7.2), лизосомы (рН 4.5–5.0), желудочно-кишечный тракт (рН 6.2–7.9), поэтому рН-чувствительный носитель ЛС высвобождает лекарство только в той области, на которую оно направлено. Таким образом, рН становится внутренним стимулом для адресной доставки терапевтических агентов [30–32]. Особенно этот стимул важен для опухолевых тканей из-за эффекта Варбурга (активный аэробный гликолиз в клетках быстро растущих злокачественных опухолей), обуславливающего дисбаланс внутриклеточного рН раковых клеток [33, 34].

Восстановленная среда цитозоля клеток становится стимулом для редокс-чувствительных систем доставки ЛС к высвобождению активных агентов только в цитозоле, но не в жидкостях организма [35]. Опухолевая ткань страдает от гипоксии из-за нарушения метаболизма, поэтому нечувствительный к гипоксии носитель ЛС будет отличной моделью для его доставки [36].

Магнитные наночастицы, загруженные терапевтическими агентами, могут направляться с помощью внешнего магнитного поля к определенному органу и стимулировать высвобождение ЛС только в определенном месте. Данное обстоятельство является идеальным примером внешне контролируемой/модулируемой адресной системы доставки ЛС [37].

Разрабатываются наноразмерные системы, которые способны контролировать биораспределение ЛС в ответ на определенные сигналы, как экзогенные (вариации температуры, магнитного поля,



**Рис. 3.** Общий вид носителя с ЛС. Структура, состоящая из основного материала, содержит как гидрофобные, так и гидрофильные участки [44].

интенсивности ультразвука, световые или электрические импульсы), так и эндогенные (изменения рН, концентрации ферментов или окислительно-восстановительные градиенты) [38, 39].

Недавние достижения в области микропроизводства дали возможность разработать современные системы с контролируемым высвобождением для доставки лекарств. Наиболее популярны два типа устройств доставки: микрорезервуары и микро/нанофлюидные устройства [40]. Большие перспективы возлагаются на контролируемые системы доставки лекарств на основе чипов [41] и полимерных мицелл [42].

**Полимерные мицеллы-носители в системах доставки.** Полимерные мицеллы представляют собой наноразмерные коллоидные частицы с гидрофобной внутренней частью (ядром) и гидрофильной поверхностью (оболочкой). Лекарства и контрастные вещества могут быть либо встроены в липидное ядро мицеллы, либо ковалентно связываться с ее поверхностью [43]. Важнейшее преимущество полимерных мицелл — это их способность растворять в своем ядре малорастворимые в воде или гидрофобные лекарственные средства, повышая тем самым их биодоступность. В зависимости от типа межмолекулярных сил, вызывающих образование мицелл, мицеллы блок-сополимеров можно разделить на несколько категорий, включая гидрофобно собранные амфифильные мицеллы, мицеллы полиионного комплекса и мицеллы, возникающие в результате комплексообразования металлов. Общий вид мицеллярного носителя с ЛС представлен на рис. 3 [44]. Мицел-

лы имеют преимущества в качестве наноносителей для доставки лекарств и лечения благодаря их физико-химическим свойствам, способности загружать и высвобождать ЛС, простым методам приготовления, биосовместимости и направляемости на опухоль [45, 46]. В обзоре [47], посвященном сравнительным экспериментальным данным о биосовместимости различных наноносителей для доставки лекарств, отмечается низкая токсичность и высокая биоразлагаемость полимерных мицелл.

Из-за присутствия в молекулярных цепях мицелл с различными функциональными группами, такими как гидроксильные, карбоксильные и аминогруппы, эти сополимеры могут быть легко химически изменены и модифицированы боковыми цепями. Включение гидрофобных ЛС в мицеллярное ядро может дополнительно повысить стабильность мицелл. Это важная особенность для инъекционных биомедицинских применений.

Среди всех существующих систем доставки ЛС полимерные мицеллы представляют интерес в связи с тем, что гидрофобное лекарство, загруженное в ядро мицелл, защищено внешней гидрофильной короной, которая дополнительно препятствует удалению мицелл мононуклеарной фагоцитарной системой. Структурные особенности полимерных мицелл (гидрофильная оболочка) помогают избежать как неожиданной потери лекарства из компонентов сыворотки, так и предотвращения опсонизации системой комплемента, которая обычно приводит к быстрому выведению

лекарств из большого круга кровообращения [48, 49]. Данное обстоятельство повышает стабильность активного вещества и продлевает время его циркуляции *in vivo*.

Термодинамически движущей силой мицеллообразования являются гидрофобные взаимодействия: углеводородная часть дифильной молекулы выталкивается из водной среды, чтобы избежать, насколько это возможно, контакта с водой. Вследствие этого образуются мицеллы, ядро которых состоит из жидкого углеводорода (плотно упакованных углеводородных цепей), а внешняя часть — из полярной группы.

Важным фактором доставки ЛС является носительная термодинамическая (возможность разборки) и кинетическая (скорость разборки) стабильность вещества.

Относительно небольшой размер мицелл по сравнению с другими наноносителями [50] позволяет им пассивно накапливаться в неоваскуляризованных или плохо васкуляризованных опухолях, что может привести к снижению системной токсичности [51, 52].

**Получение полимерных мицелл.** Термин “мицелла” был впервые введен канадским химиком Дж.У. МакБейном 1913 г., и на сегодняшний день большинство сообщений в литературе касается образования мицелл в растворах поверхностно-активного материала. Согласно современным представлениям, мицеллы представляют собой агрегаты длинноцепочечных амфифильных молекул или ионов поверхностно-активных веществ, спонтанно возникающих в их растворах при определенной концентрации. Последнее свойство существенно зависит от природы полярной группы и, особенно, от длины молекулярной цепи [53].

В последние десятилетия полимерные мицеллы исследуются для использования в нанотехнологиях, биотехнологиях, биомедицинской инженерии и экологических технологиях [54–56]. В биомедицине, особенно при обнаружении и лечении рака, мицеллярные системы на основе полимеров широко изучаются благодаря их успеху в клинических испытаниях. В 1984 г. полимерные мицеллы были впервые использованы для доставки противораковых молекул [57].

Упоминание в публикациях такого понятия как мицеллярные наночастицы, начинается с середины 1990-х гг. [58], особенно в трансдермальной терапии [59]. В работе [60] авторы показали, что инсулин в сочетании со смешанными мицеллами полностью всасывается у собак, однако, его биодоступность оказалась намного ниже, чем в аналогичных исследованиях на крысах. В работе [61] показано, что скорость высвобождения инсулина из мицелл можно контролировать путем изменения концентрации глюкозы. Отметим, что простое объединение в препарате ЛС и мицеллы

может в некоторых случаях обеспечить самопроизвольное формирование структур, замедленно высвобождающих лекарственное средство в организме. Так, спонтанно образующаяся *in situ* мицеллярная система с программируемым высвобождением химиотерапевтических препаратов, была предложена для терапии анапластического рака щитовидной железы [62].

Мицеллярные наночастицы обладают большей нагрузочной способностью и превосходной стабильностью, их использование считается более безопасным для парентерального введения, поэтому ведутся исследования по оптимизации их приготовления и применению в медицине и ветеринарии.

**Основные принципы приготовления полимерных мицелл.** Лекарства могут быть инкапсулированы в зависимости от метода, используемого для приготовления, и от физико-химических характеристик лекарства. Самый простой метод приготовления — прямое растворение; другие методы — диализ, испарение эмульсии с растворителем (или соразтворителем) и заливка раствора с последующей гидратацией пленки. Выбор метода приготовления полимерных мицелл зависит как от характеристик полимера, так и от лекарственного средства. Подробности получения мицелл можно найти в обзорах [63, 64]. Учитывая, что свойства мицелл, такие как полярность и степень гидратации, неоднородны внутри носителя, лекарство может размещаться в разных местах, близко к поверхности или во внутреннем ядре, в зависимости от его свойств. В большинстве случаев, гидрофобные препараты загружаются и размещаются во внутреннем ядре. В определенных случаях, лекарство также может быть ковалентно связано с полимером (конъюгат полимер-ЛС).

При создании мицелл в качестве полимеров используют амфифильные diblock-сополимеры, например полистирол и полиэтиленгликоль (ПЭГ), triblock-сополимеры, (например поллоксамеры), G-хитозан, полиэтиленгликоль, сополимеры поли(ε-капролактон)-g-полиэтиленмин) и др. [46].

Гидрофильная часть обычно состоит из ПЭГ, но также используются другие полимеры, такие как поливинилпирролидон, полиакрилоилморфолин или поли триметиленкарбонат; гидрофобный сегмент может состоять из полипропиленоксида или сложных полиэфиров, таких как поли-ε-капролактон, или полимеров и сополимеров гликолевой и молочной кислот, а также поли-L-аминокислот [46].

Большая часть клинически одобренных полимерных мицеллярных лекарств применяются при терапии рака. Также имеются сообщения о многочисленных исследованиях на доклинических моделях животных, с использованием низкомолекулярных препаратов в полимерных мицеллах

амфифильных блок-сополимеров, например, лечения аутоиммунных и сердечнососудистых заболеваний, деменции, микробных инфекций, глазных и кожных болезней, легочной артериальной гипертензии, травм спинного мозга и заживления ран [65].

Неоднократно показано, что полимерные мицеллы значительно улучшают растворимость и стабильность ЛС, улучшают его биодоступность в целевом участке, повышают специфическую фармакологическую активность лекарства и уменьшают токсичность и нежелательные побочные эффекты лечения. Отмечается биоэквивалентность мицеллярных форм клинически одобренным формам лекарства [66].

**Устойчивость полимерных мицелл.** Количество ЛС, загруженного в мицеллы, может влиять на стабильность, морфологию и размер мицелл в водном растворе. Сложная взаимозависимость блочной структуры и длины блоков обеспечивает легко настраиваемые свойства, с уникальными способностями к солюбилизации лекарств. Гидрофобные взаимодействия между лекарствами и гидрофобным блоком амфифильных блок-сополимеров известны как один из основных факторов солюбилизации лекарств в полимерных мицеллах. Такие взаимодействия помогают удерживать лекарство в ядре и могут замедлять скорость высвобождения лекарства во внешний раствор. Дополнительные молекулярные взаимодействия, существующие в ядре, такие как водородные связи, не менее значимы, поскольку они могут усиливать молекулярные взаимодействия между полимером и ЛС в ядре.

Высвобождение лекарства из полимерных мицелл может происходить либо за счет диффузии лекарства из интактных мицелл, либо за счет разборки мицелл. В любом случае, чтобы избежать неконтролируемого высвобождения лекарства при введении, мицеллы должны обладать хорошей термодинамической, а также кинетической стабильностью [67–69]. Было предложено несколько физико-химических стратегий, позволяющих избежать быстрой дезагрегации системы или стабилизировать инкапсулированное лекарство в мицеллярном ядре [70]. Эти стратегии заключаются, в частности, в подборе длины гидрофобного блока, а также типа и уровня заместителей, степени агрегации блок-сополимеров, соотношения гидрофобность/гидрофильность, способа взаимодействия с ЛС (электростатическое взаимодействие или ковалентная сшивка).

Другие стратегии повышения устойчивости мицелл включают функционализацию гидрофобного блока, сшивание ядра мицеллы или образование конъюгата между полимером и лекарством, чтобы высвобождение лекарства происходило только после разрыва связи [71]. Структурную

стабильность мицелл следует исследовать также в биорелевантных условиях, поскольку белки плазмы или внутриклеточных жидкостей могут абсорбироваться на поверхности мицелл, что приводит к образованию так называемой белковой короны, которая частично маскирует функциональные группы внешней оболочки, модифицируя физиологический ответ наноносителей [22, 72]. В частности, было продемонстрировано, что сывороточные белки играют ключевую роль в стабильности мицелл, способствуя их разрушению или агрегации [73]. Другие источники нестабильности мицелл были обнаружены после их местного нанесения на кожные и слизистые ткани [74, 75]. Можно наблюдать дезагрегацию мицелл в результате взаимодействия со слизью, эпителием, липидами рогового слоя и подкожным жиром, тогда как взаимодействие мицелл со слезной жидкостью может вызвать осаждение лекарства в результате конкуренции с растворенными веществами, присутствующими в слезной пленке.

Использование гидрофильных блоков, обладающих “противообрастающими” свойствами, уменьшает связывание компонентов сыворотки (белков сыворотки и системы комплемента) и защищает инкапсулированное лекарство, что позволяет избежать неожиданной потери груза во время системного кровообращения. Поэтому полимерные мицеллы должны быть сконструированы таким образом, чтобы минимизировать подобные взаимодействия. В противном случае, полимерные мицеллы могут быть легко выведены из организма за счет адсорбции белков плазмы и/или активации комплемента, что приводит к удалению всей мицеллы вместе с ЛС внутри ее ядра ретикуло-эндотелиальной системой [76]. Чтобы избежать незапланированного выведения ЛС из мицелл, в структуру блок-сополимеров вводят несколько гидрофильных блоков [77]. Функциональные возможности гидрофильных оболочек тщательно изучены и установлено, что физико-химические свойства гидрофильных полимеров (молекулярная масса и поверхностная плотность) тесно связаны со стабильностью, временем системной циркуляции и биораспределением полимерных мицелл *in vivo* [78].

**Фармакокинетика мицеллярных препаратов.** Целью исследования фармакокинетики мицеллярных препаратов является количественная характеристика процессов его всасывания, распределения и элиминации (метаболизм и экскреция). Фармакокинетические данные необходимы для установления зависимости “концентрация/эффект”, которая характеризуется меньшими видовыми различиями, чем зависимость “доза/эффект”, и поэтому может быть использована для прогнозирования действия фармакологического средства у человека. Отметим, что направленный транспорт позволяет повысить продолжительность и эф-

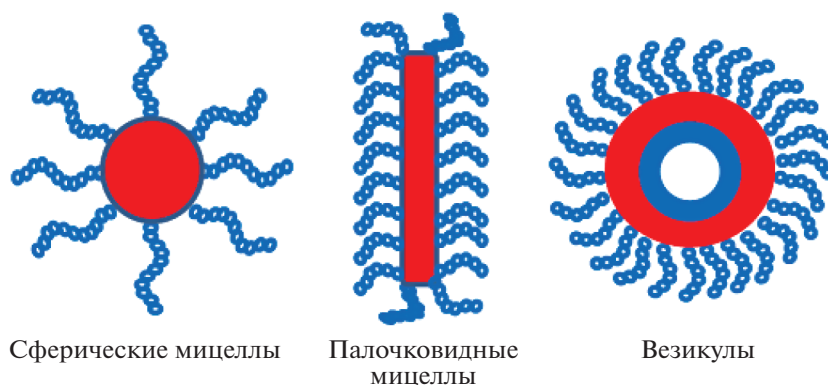


Рис. 4. Основные морфологические типы мицеллярных носителей с ЛС [52].

эффективность действия лекарства, снизить побочные эффекты. По результатам экспериментального анализа фармакокинетики мицеллярных препаратов возможно предсказать концентрацию препарата в крови (плазме) или, по меньшей мере, скорость ее снижения у человека. Данная информация помогает выбрать ориентировочную схему дозирования с возможностью уточнения в ходе последующих клинических исследований [79, 80].

Фармакокинетическое поведение блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов может сильно отличаться от такового действующего вещества, вводимого без носителя, что способно существенно влиять на эффективность и безопасность, поэтому важны характеристики препаратов *in vivo*. Поскольку такие физико-химические параметры, как размер, поверхностный заряд и морфология, способны влиять на распределение блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, необходимо исследовать влияние варибельности этих параметров на распределение мицеллярного лекарственного препарата. Также необходимо оценить следующие специфичные для блок-сополимерной мицеллы фармакокинетические параметры как для общего, так и для свободного действующего вещества в крови, плазме или сыворотке: максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), период полувыведения ( $t_{1/2}$ ), площадь под фармакокинетической кривой [79, 80].

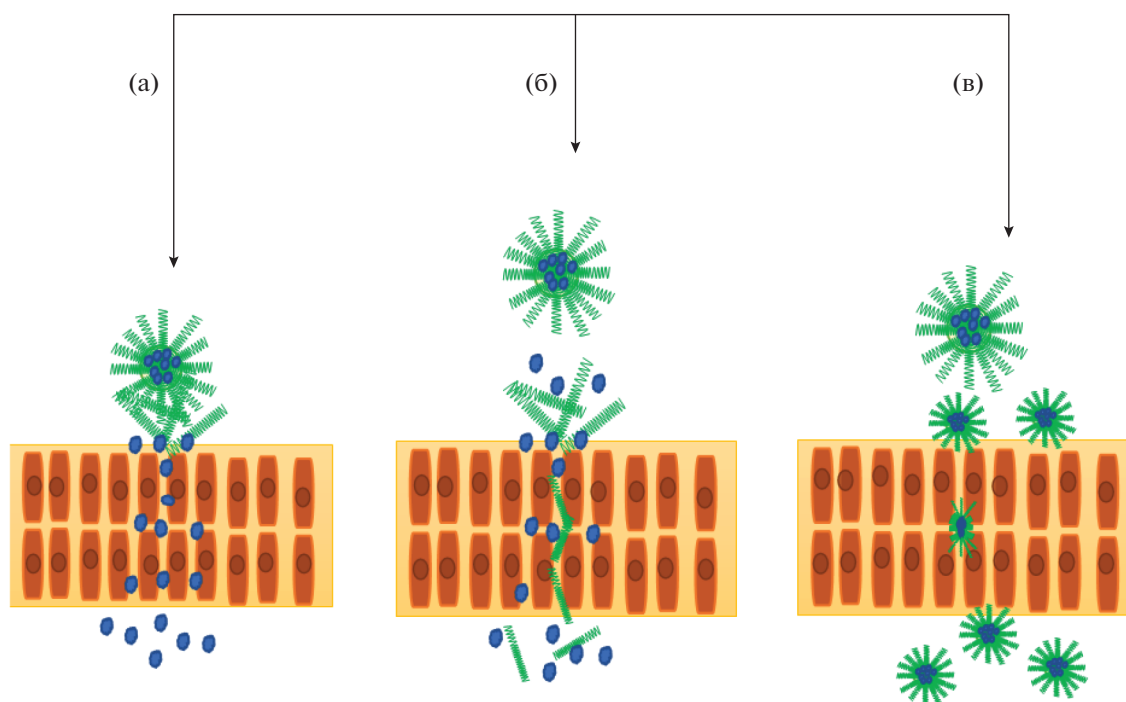
Лекарственные препараты и контрастные агенты могут либо помещаться в липидное ядро мицеллы, либо ковалентно связываться с ее поверхностью. Мицеллы имеют несколько меньшие размеры (5–100 нм, обычно ~50 нм) чем липосомы. Была показана корреляция между размером мицелл и их клеточной интернализацией *in vitro* и проникновением в опухоль *in vivo* [81]. Установлено, что мицеллы размером 40 нм демонстрировали наиболее эффективное поглощение опухолевыми клетками. Для обеспечения продолжительной циркуляции мицелл в кровотоке, были

предложены различные модификации их оболочки, делающие их термодинамически стабильными и биосовместимыми [82].

Отметим, что форма мицеллярных наночастиц значительно влияет на биоциркуляцию, биораспределение, клеточное поглощение и общую эффективность ЛС. Показано, что несферические формы имеют большие перспективы в качестве векторов доставки лекарств. Основные морфологические типы мицеллярных носителей с ЛС представлены на рис. 4 [52]. Нитевидные или червеобразные мицеллы вместе с другими редкими морфологиями, такими как иглы или диски, могут стать нормой для носителей лекарств следующего поколения. В настоящее время традиционные сферические мицеллы остаются доминирующей формой наноносителей, описанных в литературе [83].

Кинетика высвобождения лекарств из полимерных мицелл сильно зависит от многих факторов, включая размер мицелл, длину, кристалличность и полярность гидрофобного блока, а также совместимость между ядром мицеллы и молекулами лекарства. На рис. 5 представлены способы взаимодействия полимерных мицелл с клеточными мембранами и высвобождения ЛС из полимерных матриц.

Чем больше размер мицелл, тем медленнее происходит высвобождение препарата [84]. Так, более длинные гидрофобные блоки, характеризуются низкой скоростью высвобождения лекарственного средства. Более длинный основной блок также будет иметь более высокий переход в стеклообразное состояние [85], чем ближе к комнатной температуре, тем выше вязкость среды, поэтому высвобождение препарата происходит медленнее. Наконец, больший диаметр ядра может привести к высокой кристалличности ядра, по сравнению с ядром меньшего диаметра, а более высокая кристалличность замедлит высвобождение препарата [86]. Мицеллы с длинными гидрофобными блоками показали более низкую скорость высвобождения ЛС, по сравнению с мицеллами с ко-



**Рис. 5.** Способы взаимодействия полимерных мицелл с клеточными мембранами: высвобождение ЛС из полимерных матриц вне клеток и проникновение его в цитозоль (а); высвобождение ЛС из полимерных матриц на поверхности клеточной мембраны (б); проникновение полимерных мицелл в цитозоль клеток в интактной форме (в).

роткими гидрофобными блоками [87–89]. Обнаружено, что скорость высвобождения лекарства из мицелл, уменьшалась с увеличением соотношения лекарственное средство/полимер при постоянной концентрации сополимера [90].

Высвобождение лекарства зависит от того, где расположены молекулы лекарства [91]. Если ЛС располагается преимущественно в короне, то длина ядра образующего блока, размер мицеллы и молекулярный объем лекарственного средства менее важны для определения скорости высвобождения, как, например, показано в работе [92] при высвобождении дауномицина.

С другой стороны, количество ЛС, загруженного в ядро мицеллы, является определяющим фактором для скорости его высвобождения, и чем выше концентрация ЛС, тем медленнее скорость высвобождения [87]. Кристалличность лекарства замедляет высвобождение, так как высвобождение из частиц возможно только после того, как лекарство кристаллизуется и растворится [93].

При сравнительном исследовании биодинамических показателей в эритроцитах барана и плазмы крови овец водной формы диминазена и диминазена, заключенного в водно-дисперсные мицеллы, показано, что поверхностно-активные вещества улучшают внутриклеточное проникновение диминазена за счет взаимодействия с клеточной мембраной [94, 95].

Биодоступность и фармакокинетические параметры тилмикозина (полусинтетического противомикробного средства) изучены на цыплятах-бройлерах, путем перорального введения с использованием ряда различных мицеллярных наночастиц, таких как, твердые липидные наночастицы, наноструктурированные липидные носители и нанокapsулы с липидным ядром. Авторами [96] показано, что тилмикозин с липидными наночастицами, улучшал биодоступность и фармакокинетические параметры препарата при использовании у цыплят-бройлеров. Группа исследователей [97] описали важность применения различных наночастиц в качестве антимикробных агентов в ветеринарии.

Несмотря на проведенные исследования, до сих пор нет четкой картины того, как мицеллы высвобождают лекарство: молекулы лекарственного средства свободно диффундируют из ядра интактной мицеллы или после разрыва мицеллы. Некоторые исследователи сообщают о двухфазном профиле высвобождения [86, 98]. Проведены исследования по анализу высвобождения ЛС *in vitro* в среде, имитирующей физиологические условия, в изотоническом буферном растворе (с pH 7.4 при 37°C) [84, 87] в присутствии липазы или белков [85]. Рациональная устойчивость мицелл, их совместимость с основным ЛС и молярный объем ЛС, а также физиологические условия являются



решающими факторами, влияющими на кинетику высвобождения ЛС из полимерной мицеллы.

Тем не менее, механические силы, действующие на полимерные мицеллы в венах и в мелких капиллярах, могут также оказывать сильное влияние на скорость высвобождения лекарства. До настоящего времени не проводилось исследований по изучению этого вопроса, что крайне необходимо для более точного определения скоростей высвобождения лекарств и оптимизации получения лекарственных форм. Фактически при оценке освобождения ЛС из полимерной мицеллы необходимо учитывать еще один фактор: высвобождение ЛС в потоке, что поможет добиться понимания реальной кинетики высвобождения лекарств [52].

**Перспективы применения мицелл в терапии.** Полимерные мицеллы представляют интерес в первую очередь, как переносчики гидрофобных лекарственных препаратов. Полимерная мицеллярная основа впервые была использована для противораковых препаратов проф. Казунори Катаока в конце 1980 гг. или начале 1990 гг. для увеличения накопления лекарств в опухолевых тканях [82]. Размер мицелл можно регулировать в диапазоне диаметров 20–100 нм, чтобы гарантировать, что мицеллы не проходят через нормальные стенки сосудов, что позволяет ожидать снижения частоты побочных эффектов препаратов [99].

Большинство полимерных мицелл разработаны для доставки гидрофобных противораковых препаратов, в которые часто приходится вводить поверхностно-активные вещества и органические растворители. При системном введении такие низкомолекулярные противоопухолевые агенты распределяются по всему организму, снижая эффективную дозу в тканях-мишенях и вызывая интоксикацию. Быстрый клиренс противоопухолевых лекарств из организма приводит к повторным введениям в поддерживающей эффективной концентрации препарата в опухолях, что может еще больше усиливать хроническую токсичность и даже приводить к приобретенной устойчивости к лекарству. Таким образом, полимерные мицеллы значительно выгоднее для стабилизации гидрофобных лекарств, что защищает эти агенты внутри ядра от внешней среды, стабильно циркулируя в кровотоке и избирательно накапливаясь в солидных опухолях, где они могут высвобождать загруженные ЛС в запрограммированном порядке [82].

Например, пероральный прием природного витамина *E*, заключенного в мицеллы у скаковых лошадей, эффективно увеличивал концентрацию  $\alpha$ -токоферола в плазме крови по сравнению с немиецеллярным использованием витамина [100]. Другое исследование, проведенное теми же авторами у взрослых поросят и поросят-отъемышей,

показало, что пероральное введение свиноматкам и пороссятам мицеллизированного природного витамина *E* изменяет профиль жирных кислот в тканях поросят и улучшает их окислительный статус по сравнению с немиецеллярным препаратом [101]. В работе [102] описана возможность применения мицелл для пероральной доставки витамина  $B_{12}$ .

Полимерные мицеллы можно сконструировать так, чтобы они реагировали на определенные сигналы для высвобождения своего груза. Такие сигналы могут эндогенно присутствовать в организме и усиливаться в пораженных тканях. Например, микроокружение опухолей представляет собой уникальные стимулы по сравнению со здоровыми тканями для избирательной активации мицеллы, включая кислые рН между 6.5 и 7.2 за счет аэробного гликолиза и производства лактата и измененного окислительно-восстановительного потенциала. Более того, эндосомальный/лизосомальный рН (рН 6.5–4.5), ферменты, АТФ, внутриклеточные активные формы кислорода и окислительно-восстановительный потенциал, могут дополнительно использоваться для контроля действия мицелл внутри клеток [82].

Описана перспективность терапевтического потенциала мицелл, нагруженных олигонуклеотидами, особенно для терапии рака на основе РНК-интерференции [103]. Авторы [104] разработали систему доставки олигонуклеотидов с использованием рН-чувствительных полимерных мицеллоподобных наночастиц и показали, что данная система эффективно доставляет в клетки олигонуклеотиды различной длины (20–100 п.н.) и обладает значительным потенциалом для лечения рака.

Кроме упомянутых выше, исследователями разрабатываются мицеллярные формы для ряда противоопухолевых и противоинфекционных препаратов, гормонов и т.д. Некоторые ЛС, предложенные для создания мицеллярных форм, представлены в табл. 1.

Кроме того, разрабатываются мицеллярные формы препаратов для малых органических молекул, siРНК, аптамеров, пептидов, углеводов и антител [122].

В последние несколько десятилетий, полимерные мицеллы стали одной из самых перспективных систем нанодоставки для лечения рака. Несмотря на разногласия, между учеными относительно степени накопления нанолекарств в опухоли [123], важно отметить, что несколько клинически успешных препаратов, таких как доксил (Doxil, Johnson & Johnson, США), абраксан (Abraxane, Celgene Corporation, США), генексол (Genexol, Samyang, Корея), паксел (Pascal, Oasmia Pharmaceutical, Швеция) применяются для терапии рака, эффективно доставляя достаточное количество

**Таблица 1.** Лекарственные средства, разрабатываемые для создания мицелярных форм препаратов

Группа препаратов	Наименование активного вещества	Литературный источник
Противораковые	Доксорубицин ( <i>Doxorubicin</i> )	[19]
	Камптотецин ( <i>Camptothecin</i> ) и Карбоплатин ( <i>Carboplatin</i> )	[43]
	Паклитаксел ( <i>Paclitaxel</i> )	[105, 106]
	Доцетаксел ( <i>Docetaxel</i> )	[107]
	Цисплатин ( <i>Cisplatin</i> )	[108]
	Метотрексат ( <i>Methotrexate</i> )	[109]
	Этаселен ( <i>Ethaselen</i> )	[110]
	5-фторурацил ( <i>5-fluorouracil</i> )	[111]
	Индисулам ( <i>Indisulam</i> )	[112]
	Дисульфирам ( <i>Disulfiram</i> )	[113]
	Амифостин ( <i>Amifostine</i> )	[114]
	Циклоспорин ( <i>Cyclosporine</i> )	[115]
Гемцитабин ( <i>Gemcitabine</i> )	[116]	
Гормоны	Эстрадиол ( <i>Estradiol</i> )	[107]
	Дексаметазон ( <i>Dexamethasone</i> )	[117]
Противовирусные, антибактериальные, противогрибковые, противопаразитарные	Адамантан ( <i>Adamantane</i> )	[118]
	Ципрофлоксацин ( <i>Ciprofloxacin</i> )	[119]
	Амфотерицин В ( <i>Amphotericin B</i> )	[120]
	Ивермектин ( <i>Ivermectin</i> )	[121]

активных препаратов в опухолевые ткани-мишени [104, 124, 125].

Помимо первичного пассивного таргетинга наблюдается явный сдвиг в сторону использования мицелл, которые можно модифицировать для активного нацеливания, контролируемой доставки терапевтических агентов в зависимости от уникальности опухоли, микросреды около опухоли, внешней среды, а также сочетание более чем одного типа терапевтической полезной нагрузки.

Тем не менее, нельзя забывать о безопасности разрабатываемых новых концепций, поскольку имеются данные, связанные не только с их токсичностью [126], но и способностью вызывать нейроэндокринные нарушения [127].

Несмотря на то, что способность молекул поверхностно-активных веществ в растворе образовывать мицеллы известна уже более ста лет [128], активное использование мицелл для адресной доставки ЛС началось с конца прошлого века. Полимерные мицеллы, используемые для доставки лекарств, продемонстрировали способность ослаб-

лять токсичность, улучшать доставку к целевым органам и тканям и улучшать терапевтическую эффективность активных фармацевтических ингредиентов [129].

Таким образом, среди наночастиц, применяемых в фармацевтике, определенные преимущества имеют полимерные мицеллы, поскольку в их состав входят амфифильные полимеры, которые самоорганизуются в водной среде. Мицеллы характеризуются простым приготовлением и высокой возможностью масштабирования, по сравнению с другими наноносителями, такими как полимерные наночастицы и липосомы, требующие более сложных, длительных и дорогостоящих производственных процедур [22, 24]. Однако полимерные мицеллы все еще нуждаются в тщательном изучении на животных моделях перед тем, как могут быть рекомендованы для лечения человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного Фонда проект № 19-14-00077-II.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rhee Y.-S., Mansour H.M. // *Int. J. Nanotechnol.* 2011. V. 8. № 1–2. P. 84–114.
2. Kiparissides C., Kammona O. // *Can. J. Chem. Eng.* 2013. V. 91. № 4. P. 638–651.
3. Hossen S., Hossain M.K., Basher M.K., Mia M.N.H., Rahman M.T., Uddin M.J. // *J. Adv. Res.* 2019. V. 15. P. 1–18.
4. Huda S., Alam M.A., Sharma P.K. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2020. V. 60. 102018. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102018>
5. Chariou P.L., Ortega-Rivera O.A., Steinmetz N.F. // *ACS Nano.* 2020. V. 14. № 3. P. 2678–2701.
6. Mishra N., Pant P., Porwal A., Jaiswal J., Samad A.M., Tiwari S. // *Am. J. PharmTech Res.* 2016. V. 6. № 1. P. 1–24.
7. Basinska T., Gadzinowski M., Mickiewicz D., Slomkowski S. // *Polymers (Basel).* 2021. V. 13. № 12. 2022. <https://doi.org/10.3390/polym13122022>
8. Xia W., Tao Z., Zhu B., Zhang W., Liu C., Chen S., Song M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 17. 9118. <https://doi.org/10.3390/ijms22179118>
9. Adepu S., Ramakrishna S. // *Molecules.* 2021. V. 26. № 19. 5905. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
10. Hwang S.R., Chakraborty K., An J.M., Mondal J., Yoon H.Y., Lee Y.-K. // *Pharmaceutics.* 2021. V. 13. № 11. 1875. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111875>
11. Veselov V.V., Nosyrev A.E., Jicsinszky L., Alyautdin R.N., Cravotto G. // *Cancers (Basel).* 2022. V. 14. № 3. 622. <https://doi.org/10.3390/cancers14030622>
12. Varde N.K., Pack D.W. // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2004. V. 4. № 1. P. 35–51.
13. Subramani K. // *Int. J. Nanotechnology.* 2006. V. 3. № 4. P. 557–580.
14. Valcourt D.M., Dang M.N., Scully M.A., Day E.S. // *ACS Nano.* 2020. V. 14. № 3. P. 3378–3388.
15. Liu D., Yang, F., Xiong F., Gu N. // *Theranostics.* 2016. V. 6. № 9. P. 1306–1323.
16. Abdellatif A.A.H., Mohammed H.A., Khan R.A., Singh V., Bouazzaoui A., Yusuf M., Akhtar N., Khan M., Al-Subaiyel A., Mohammed S.A.A., Al-Omar M.S. // *Nanotechnol. Rev.* 2021. V. 10. № 1. P. 1493–1559.
17. Mitchell M.J., Billingsley M.M., Haley R.M., Wechsler M.E., Peppas N.A., Langer R. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021. V. 20. P. 101–124.
18. Timin A.S., Gao H., Voronin D.V., Gorin D.A., Sukhorukov G.B. // *Adv. Mater. Interfaces.* 2017. V. 4. № 1. 160338. <https://doi.org/10.1002/admi.201600338>
19. Ganta S., Devalapally H., Shahiwala A., Amiji M. // *J. Control. Release.* 2008. V. 126. № 3. P. 187–204. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.12.017>
20. Sawant R.R., Torchilin V.P. // *Mol. Membr. Biol.* 2010. V. 27. № 7. P. 232–246.
21. Zhang Y., Huang Y., Li S. // *AAPS PharmSciTech.* 2014. V. 15. № 4. P. 862–871.
22. Lu Y., Zhang E., Yang J., Cao Z. // *Nano Res.* 2018. V. 11. P. 4985–4998.
23. Yousefpour M.M., Yari K.A. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017. V. 79. № 4. P. 637–649.
24. Paliwal R., Babu R.J., Palakurthi S. // *AAPS PharmSciTech.* 2014. V. 15. № 6. P. 1527–1534.
25. Farokhzad O.C., Langer R. // *ACS Nano.* 2009. V. 3. № 1. P. 16–20.
26. Bae Y.H., Park K. // *J. Control. Release.* 20. V. 153. № 3. P. 198–205.
27. Grobmyer S.R., Moudgil B.M. *Cancer Nanotechnology: Methods and Protocols.* N.Y.: Humana Press, 2010. 396 p.
28. Torchilin V.P. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005. V. 4. № 2. P. 145–160.
29. Rajagopalan R., Yakhmi J.V. In: *Nanostructures for Cancer Therapy*, Eds. A. Ficai, A.M. Grumezescu, Amsterdam: Elsevier, 2017. P. 211–240.
30. Beloqui A., Coco R., Memvanga P.B., Ucakar B., des Rieux A., Pr at V. // *Int. J. Pharm.* 2014. V. 473. № 1–2. P. 203–212.
31. Beloqui A., Solin s M. ., des Rieux A., Pr at V., Rodr guez-Gasc n A. // *Int. J. Pharm.* 2014. V. 468. № 1–2. P. 105–111.
32. Beloqui A., Solin s M. ., Rodr guez-Gasc n A., Almeida A.J., Pr at V. // *Nanomedicine.* 2016. V. 12. № 1. P. 143–161. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.09.004>
33. Schiliro C., Firestein B.L. // *Cells.* 2021. V. 10. № 5. 1056. <https://doi.org/10.3390/cells10051056>
34. Liu C., Jin Y., Fan Z. // *Front. Oncol.* 2021. V. 11. 698023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.698023>
35. Duan C., Gao J., Zhang D., Jia L., Liu Y., Zheng D. et al. // *Biomacromolecules.* 2011. V. 12. № 12. P. 4335–4343.
36. Jin C., Bai L., Wu H., Song W., Guo G., Dou K. // *Pharm. Res.* 2009. V. 26. № 7. P. 1776–1784.
37. Schleich N., Po S., Jacobs D., Ucakar B., Gallez B., Danhier F., Pr at V. // *J. Control. Release.* 2014. V. 194. P. 82–91.
38. Mura S., Nicolas J., Couvreur P. // *Nat. Mater.* 2013. V. 12. P. 991–1003.
39. Wong P.T., Choi S.K. // *Chem. Rev.* 2015. V. 115. № 9. P. 3388–3432.

40. Ma Z., Li B., Peng J., Gao D. // *Pharmaceutics*. 2022. V. 14. № 2. 434.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020434>
41. Geraili A., Xing M., Mequanin K. // *View*. 2021. V. 2. №5. 20200126.  
<https://doi.org/10.1002/VIW.20200126>
42. Kubiak T. // *Polim. Med.* 2022.  
<https://doi.org/10.17219/pim/145513>
43. Mishra B., Patel B.B., Tiwari S. // *Nanomedicine*. 2010. V. 6. № 1. P. 9–24.
44. Webster D.M., Sundaram P., Byrne M.E. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013. V. 84. № 1. P. 1–20.
45. Yadav H.K.S., Almokdad A.A., Shaluf S.I.M., Debe M.S. In: *Nanocarriers for Drug Delivery*. Eds. S.S. Mohapatra, S. Ranjan, N. Dasgupta, R.K. Mishra, S. Thomas. Amsterdam: Elsevier, 2019. 674 p.
46. Fluksman A., Benny O. // *Anal. Methods*. 2019. V. 11. № 30. P. 3810–3818.
47. Naahidi S., Jafari M., Edalat F., Raymond K., Khademhosseini A., Chen P. // *J. Control. Release*. 2013. V. 166. № 2. P. 182–194.
48. Owens D.E. III, Peppas N.A. // *Int. J. Pharm.* 2006. V. 307. № 1. P. 93–102.
49. Photos P.J., Bacakova L., Discher B., Bates F.S., Discher D.E. // *J. Control. Release*. 2003. V. 90. № 3. P. 323–334.
50. Ghezzi M., Pescina S., Padula C., Santi P., Del Favero E., Cantù L., Nicoli S. // *J. Control. Release*. 2021. V. 332. P. 312–336.
51. Hussein Y.H.A., Youssry M. // *Materials*. 2018. V. 11. № 5. 688.  
<https://doi.org/10.3390/ma11050688>
52. Atanase L.I., Riess G. // *Polymers* 2018. V. 10. № 1. 62.  
<https://doi.org/10.3390/polym10010062>
53. Osborne D.W., Ward A.J., O'Neill K.J. // *J. Pharm. Pharmacol.* 1991. V. 43. № 6. P. 450–454.
54. Nath N., Hyun J., Ma H., Chilkoti A. // *Surf. Sci.* 2004. V. 570. № 1–2. P. 98–110.
55. Wang S., Lu L., Gruetzmacher J.A., Currier B.L., Yaszemski M.J. // *Biomaterials*. 2006. V. 27. № 6. P. 832–841.
56. Kim J.-Y., Shim S.-B., Shim J.-K. // *J. Hazard. Mater.* 2004. V. 116. № 3. P. 205–212.
57. Bader H., Ringsdorf H., Schmidt B. // *Macromol. Chem.* 1984. V. 123. № 1. P. 457–485.
58. Simon J.A. // *Menopause*. 2006. V. 13. № 2. P. 222–231.  
<https://doi.org/10.1097/01.gme.0000174096.56652.4f>
59. Lee A.L., Wang Y., Pervaiz S., Fan W., Yang Y.Y. // *Macromol. Biosci.* 2011. V. 11. № 2. P. 296–307.
60. Scott-Moncrieff J.C., Shao Z., Mitra A.K. // *J. Pharm. Sci.* 1994. V. 83. № 10. P. 1465–1469.
61. Wang B., Ma R., Liu G., Li Y., Liu X., An Y., Shi L. // *Langmuir*. 2009. V. 25. № 21. P. 12522–12528.
62. Yang X., Zhang L., Zheng L., Wang Y., Gao L., Luo R., Li X., Gong C., Luo H., Wu Q. // *J. Mater. Chem. B*. 2022. V. 10. № 8. P. 1236–1249.
63. Thipparaboina R., Chavan R.B., Kumar D., Modugula S., Shastri N.R. // *Colloids Surf. B*. 2015. V. 135. P. 291–308.
64. Makhmalzade B.S., Chavoshy F. // *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2018. V. 9. № 1. P. 2–8.
65. Hwang D., Ramsey J.D., Kabanov A.V. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020. V. 156. P. 80–118.
66. Kulthe S.S., Choudhari Y.M., Inamdar N.N., Mourya V. // *Des. Monomers Polym.* 2012. V. 15. № 5. P. 465–521.
67. Trivedi R., Kompella U.B. // *Nanomedicine*. 2010. V. 5. № 3. P. 485–505.
68. Imran M., Shah M.R. Shafiullah in *Design and Development of New Nanocarriers*. Ed. A.M. Grumezescu. Amsterdam: Elsevier, 2018. P. 365–400.
69. Ahmad Z., Shah A., Siddiq M., Kraatz H.-B. // *RSC Adv*. 2014. V. 4. № 33. P. 17028–17038.
70. Shi Y., Lammers T., Storm G., Hennink W.E. // *Macromol. Biosci.* 2017. V. 17. № 1. 1600160.  
<https://doi.org/10.1002/mabi.201600160>
71. Lee J., Cho E.C., Cho K. // *J. Control. Release* 2004. V. 94. № 2–3. P. 323–335.
72. Zeng L., Gao J., Liu Y., Gao J., Yao L., Yang X. et al. // *Trends Anal. Chem.* 2019. V. 118. P. 303–314.
73. Zhu Y., Meng T., Tan Y., Yang X., Liu Y., Liu X., Yu F., Wen L., Dai S., Yuan H., Hu F. // *Mol. Pharm.* 2018. V. 15. № 11. P. 5374–5386.
74. Pepić I., Lovrić J., Filipović-Grčić J. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013. V. 50. № 1. P. 42–55.
75. Grimaudo M.A., Pescina S., Padula C., Santi P., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C., Nicoli S. // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2019. V. 16. № 4. P. 397–413.
76. Xiao K., Li Y., Luo J., Lee J.S., Xiao W., Gonik A.M., Agarwal R.G., Lam K.S. // *Biomaterials*, 2011. V. 32. № 13. P. 3435–3446.
77. Logie J., Owen S.C., McLaughlin C.K., Shoichet M.S. // *Chem. Mater.* 2014. V. 26. № 9. P. 2847–2855.
78. Shiraishi K., Sanada Y., Mochizuki S., Kawano K., Maitani Y., Sakurai K., Yokoyama M. // *J. Control. Release*. 2015. V. 203. P. 77–84.
79. Moffitt M., Khougaz K., Eisenberg A. // *Acc. Chem. Res.* 1996. V. 29. № 2. P. 95–102.
80. Cheng F.R., Yang Y.J., Liang Y., Yan J.Q., Cao J., Su T., Jiang L., He B., Luo X.L., Gu Z.W. // *RSC Adv*. 2014. V. 4. № 107. P. 62708–62716.
81. Zhang L., Eisenberg A. // *Polym. Adv. Technol.* 1998. V. 9. № 10–11. P. 677–699.
82. Cabral H., Miyata K., Osada K., Kataoka K. // *Chem. Rev.* 2018. V. 118. № 14. P. 6844–6892.
83. Truong N.P., Whittaker M.R., Mak C.W., Davis T.P. // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015. V. 12. № 1. P. 129–142.
84. Görner T., Gref R., Michenot D., Sommer F., Tran M.N., Dellacherie E. // *J. Control. Release*. 1999. V. 57. № 3. P. 259–268.
85. Lee H., Zeng F., Dunne M., Allen C. // *Biomacromolecules*. 2005. V. 6. № 6. P. 3119–3128.
86. Soo P.L., Lovric J., Davidson P., Maysinger D., Eisenberg A. // *Mol. Pharm.* 2005. V. 2. № 6. P. 519–527.

87. Jeong Y.-I., Cheon J.-B., Kim S.-H., Nah J.-W., Lee Y.-M., Sung Y.-K., Akaike T., Cho C.-S. // *J. Control. Release* 1998. V. 51. № 2–3. P. 169–178.
88. Huh K.M., Lee S.C., Cho Y.W., Lee J., Jeong J.H., Park K. // *J. Control. Release*. 2005. V. 101. № 1–3. P. 59–68.
89. Huh K.M., Min H.S., Lee S.C., Lee H.J., Kim S., Park K. // *J. Control. Release*. 2008. V. 126. № 2. P. 122–129.
90. Allen C., Eisenberg A., Mrcic J., Maysinger D. // *Drug Deliv.* 2000. V. 7. № 3. P. 139–145.
91. De Jaeghere F., Allémann E., Leroux J.-C., Stevels W., Feijen J., Doelker E., Gurny R. // *Pharm. Res.* 1999. V. 16. № 6. P. 859–866.
92. Gorshkova M.Y., Stotskaya L.L. // *Polym. Adv. Technol.* 1998. V. 9. № 6. P. 362–367.
93. Soo P.L., Luo L., Maysinger D., Eisenberg A. // *Langmuir*. 2002. V. 18. № 25. P. 9996–10004.
94. Staroverov S.A., Pristensky D.V., Yermilov D.N., Gabalov K.P., Zhemerichkin D.A., Sidorkin V.A., Shcherbakov A.A., Shchyogolev S.Y., Dykman L.A. // *Drug Deliv.* 2006. V. 13. № 5. P. 351–355.
95. Staroverov S.A., Sidorkin V.A., Fomin A.S., Shchyogolev S.Y., Dykman L.A. // *J. Vet. Sci.* 2011. V. 12. № 4. P. 303–307.
96. Al-Qushawi A., Rassouli A., Atyabi F., Peighambari S.M., Esfandyari-Manesh M., Shams G.R., Yazdani A. // *Iran. J. Pharm. Res.* 2016. V. 15. № 4. P. 663–676.
97. Troncarelli M.Z., Brandão H.M., Gern J.C., Guimarães A.S., Langoni H. In *Microbial Pathogens and Strategies for Combating them: Science, Technology and Education*, Ed. A. Méndez-Vilas. Badajoz: Formatex Research Center, 2013. P. 543–556.
98. Hussein I.D., Youssry M. // *Materials*. 2018. V. 11. № 5. 688.  
<https://doi.org/10.3390/ma11050688>
99. Matsumura Y. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008. V. 38. № 12. P. 793–802.
100. Rey A.I., Segura J., Arandilla E., López-Bote C.J. // *J. Anim. Sci.* 2013. V. 91. № 3. P. 1277–1284.
101. Rey A., Amazan D., Cordero G., Olivares A., López-Bote C.J. // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2014. V. 84. № 5–6. P. 229–243.
102. Francis M.F., Cristea M., Winnik, F.M. // *Biomacromolecules*. 2005. V. 6. № 5. P. 2462–2467.
103. Tabernero J., Shapiro G.I., LoRusso P.M., Cervantes A., Schwartz G.K., Weiss G.J. et al. // *Cancer Discov.* 2013. V. 3. № 4. P. 406–417.
104. Shen Y., Zhang J., Hao W., Wang T., Liu J., Xie Y., Xu S., Liu H. // *Int. J. Nanomedicine*. 2018. V. 13. P. 537–553.
105. Vail D.M., Von Euler H., Rusk A.W., Barber L., Clifford C., Elmslie R., et al. // *J. Vet. Intern. Med.* 2012. V. 26. № 3. P. 598–607.
106. Sutton D., Nasongkla N., Blanco E., Gao J. // *Pharm. Res.* 2007. V. 24. № 6. P. 1029–1046.
107. Castillo P.M., Jimenez-Ruiz A., Carnerero J.M., Prado-Gotor R. // *ChemPhysChem*. 2018. V. 19. № 21. P. 2810–2828.
108. Xu P., Van Kirk E.A., Li S., Murdoch W.J., Ren J., Hus-sain M.D., Radosza M., Shen Y. // *Colloids Surf. B*. 2006. V. 48. № 1. P. 50–57.
109. Ren S., Wang M., Wang C., Wang Y., Sun C., Zeng Z., Cui H., Zhao X. // *Polymers*. 2021. V. 13. № 19. 3307.  
<https://doi.org/10.3390/polym13193307>
110. Li X., Yang Z., Yang K., Zhou Y., Chen X., Zhang Y., Wang F., Liu Y., Ren L. // *Nanoscale. Res. Lett.* 2009. V. 4. P. 1502.  
<https://doi.org/10.1007/s11671-009-9427-2>
111. Bhadra D., Bhadra S., Jain S., Jain N.K. // *Int. J. Pharm.* 2003. V. 257. № 1–2. P. 111–124.
112. Cesur H., Rubinstein I., Pai A., Onyuksel H. // *Nano-medicine*. 2009. V. 5. № 2. P. 178–183.
113. Duan X., Xiao J., Yin Q., Zhang Z., Yu H., Mao S., Li Y. // *ACS Nano*. 2013. V. 7. № 7. P. 5858–5869.
114. Tagami T., Ozeki T. // *J. Pharm. Sci.* 2017. V. 106. № 9. P. 2219–2226.
115. Bu H.Z., Gukasyan H.J., Goulet L., Lou X.J., Xiang C., Koudriakova T. // *Curr. Drug Metab.* 2007. V. 8. № 2. P. 91–107.
116. Norouzi P., Amini M., Dinarvand R., Arefian E., Seyed-jafari E., Atyabi F. // *Mater. Sci. Eng. C*. 2020. V. 116. 111161.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111161>
117. Chopra P., Hao J., Li S.K. // *J. Control. Release*. 2012. V. 160. № 1. P. 96–104.
118. Ren S., Chen D., Jiang M. // *J. Polym. Sci. A*. 2009. V. 47. № 17. P. 4267–4278.
119. Liu L.H., Venkatraman S.S., Yang Y.Y., Guo K., Lu J., He B.P., Moochhala S., Kan L.J. // *Biopolymers*. 2008. V. 90. № 5. P. 617–623.
120. Weissig V., Pettinger T.K., Murdock N. // *Int. J. Nano-medicine*. 2014. V. 9. P. 4357–4377.
121. Pristensky D.V., Staroverov S.A., Ermilov D.N., Shchyogolev S.Y., Dykman L.A. // *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B*. 2007. V. 1. № 3. P. 249–253.
122. Gao Y., Xie J., Chen H., Gu S., Zhao R., Shao J., Jia L. // *Biotechnol. Adv.* 2014. V. 32. № 4. P. 761–777.
123. Wilhelm S., Tavares A.J., Dai Q., Ohta S., Audet J., Dvorak H.F., Chan W.C.W. // *Nat. Rev. Mat.* 2016. V. 1. 16014.  
<https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.14>
124. van der Meel R., Lammers T., Hennink W. // *Expert Opin. Drug Delivery* 2017. V. 14. № 1. P. 1–5.
125. Wang J., Li S., Han Y., Guan J., Chung S., Wang C., Li D. // *Front. Pharmacol.* 2018. V. 9. 202.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00202>
126. Rollerova E., Jurcovicova J., Mlynarcikova A., Sadlon-ova I., Bilanicova D., Wsolova L. et al. // *Reprod. Toxicol.* 2015. V. 57. P. 165–175.
127. Scsukova S., Mlynarcikova A., Kiss A., Rollerova E. // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2015. V. 36. P. 88–94.
128. McBain J.W. // *Trans. Faraday Soc.* 1913. V. 9. P. 99–101.
129. Croy S.R., Kwon G.S. // *Curr. Pharm. Des.* 2006. V. 12. № 36. P. 4669–4684.

**Polymer Micelles for Drug Delivery System (Review)****O. I. Guliy<sup>a, \*</sup>, S. A. Staroverov<sup>a, b</sup>, A. S. Fomin<sup>a</sup>, E. G. Zhnichkova<sup>b</sup>, S. V. Kozlov<sup>b</sup>,  
L. G. Lovtsova<sup>b</sup>, and L. A. Dykman<sup>a</sup>**<sup>a</sup> *Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms – Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, 410049 Russia*<sup>b</sup> *Saratov State Agrarian University, Saratov, 410012 Russia**\*e-mail: guliy\_olga@mail.ru*

To increase the efficiency of interaction between a drug and a target, the method of directed transport of drugs, which allows increasing the concentration of delivered drugs in a certain place and blocking or severely limiting their accumulation in healthy organs and tissues, is becoming increasingly important. Micelle-based nanopreparations can be considered as a system with unique characteristics compared to other nanocarriers, since the smaller size allows passive targeting of target organs (even poorly permeable ones) and efficient internalization by cells. Polymer micelles are increasingly being used to create drug delivery systems. The paper presents a brief overview of the production of polymer micelles, the release of the drug and the possibility of their practical application.

*Keywords:* polymeric micelles, drug delivery, surfactants, amphiphilicity, solubilization, pharmacokinetics