

ПОЛИМЕРНЫЕ НОСИТЕЛИ В БИОМЕДИЦИНЕ

© 2025 г. И. А. ГУЛЯЕВ*, М. Б. СОКОЛ, М. Р. МОЛЛАЕВА,
М. А. КЛИМЕНКО, Н. Г. ЯББАРОВ, М. В. ЧИРКИНА,
Е. Д. НИКОЛЬСКАЯ*

Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, Москва

I. Введение. II. Полимеры. III. Полимерные носители. IV. Применение полимерных носителей. V. Адресные системы доставки. VI. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Традиционные методы фармакотерапии, в случае которых активные вещества поступают в организм трансдермальным, энтеральным или парентеральным способом, обладают рядом недостатков. К таковым может относиться необходимость применения высоких доз препаратов, зачастую сопровождающаяся проявлением побочных эффектов, для компенсации снижения концентрации ввиду биодegradации, взаимодействия с нецелевыми тканями, высокой скорости выведения и низкой специфичности действия.

Синтез биологически активных веществ с идеальными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами является достаточно сложной и нетривиальной проблемой. В связи с чем применение новых лекарственных форм или систем доставки уже существующих препаратов является привлекательной задачей.

У систем доставки лекарственных веществ (ЛВ) существуют определенные преимущества, относительно свободных соединений: контролируемый профиль высвобождения ЛВ из полимерной матрицы, позволяющий уменьшить кратность приема препарата и поддерживать концентрацию в пределах терапевтического окна, что особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями [1]; сниженная частота возникновения побочных эффектов, обусловленная постепенным высвобождением ЛВ; повышенная эффективность в отношении устойчивых форм заболеваний, обусловленная отличиями в фармакокинетике и механизмах накопления (рис. 1) [2].

Применение систем доставки на основе медицинских полимеров, одобренных регуляторными органами различных стран, может существенно улучшить эффективность многих лекарственных субстанций за счет предотвращения преждевременного метаболизма, снизить уровень взаимодействия с нецелевыми мишенями за счет изменения механизмов накопления и оптимизировать скорость высвобождения.

Данный обзор представляет анализ современного состояния области применения медицинских полимеров, используемых для доставки лекарственных препаратов: основные типы полимеров, используемые для доставки ЛВ и их характеристики; результаты доклинических и клинических исследований полимерных систем доставки; адресные системы доставки ЛВ на основе полимеров.

Список сокращений: ГК – гиалуроновая кислота; ЛВ – лекарственное вещество; ПАВ – поверхностно активное вещество; EPR-эффект – эффект повышенной проницаемости и накопления; PEG – полиэтиленгликоль; PLGA – сополимер молочной и гликолевой кислот.

Адрес для корреспонденции: elenaniolskaja@gmail.com (Никольская Елена Дмитриевна), Gulyaev.I.A@yandex.ru (Гуляев Иван Александрович)

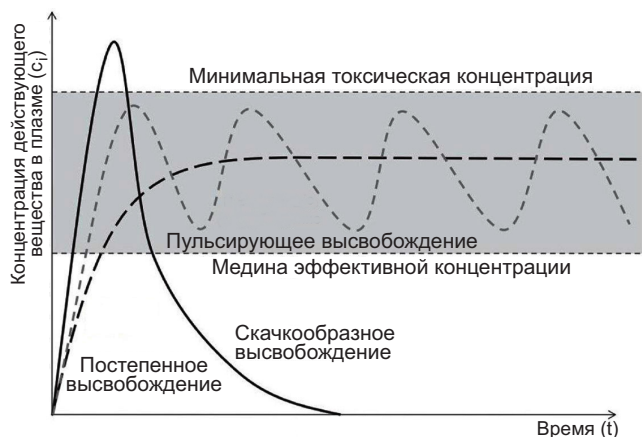


Рис. 1. График скачкообразного, пульсирующего и постепенного высвобождения действующего вещества в пределах терапевтического окна, ограниченного медианой эффективной концентрации и минимальной токсической концентрацией [3].

II. ПОЛИМЕРЫ ДЛЯ БИМЕДИЦИНЫ

Природные и синтетические полимеры широко используются для создания различных систем доставки. Зачастую они могут быть модифицированы для придания определенных свойств («умные» полимеры), улучшения биосовместимости, контроля высвобождения и получения лекарственной формы с заданными параметрами (размеры, морфология поверхности и т.д.). На рисунке 2 представлена общая классификация полимеров, применяемых для получения систем доставки ЛВ.

ПОЛИМЕРЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Наиболее популярными классами природных полимеров являются белки и полисахариды. Преимуществом белков, в первую очередь, помимо высокой биосовместимости, является их уникальная разнообразная, но при этом гомогенная структура; основным же преимуществом полисахаридов является дешевизна и относительная неприхотливость при различных манипуляциях с ними. Несмотря на возрастающий интерес к белкам для применения в биомедицине, существует ограничивающий фактор для их широкого использования – проблема иммуногенности [4].

Имуногенность влечет за собой множество нежелательных последствий [5]:

1. Снижение эффективности доставляемого ЛВ за счет связывания антителами белкового носителя и, как следствие, изменение фармакокинетики инкапсулированного ЛВ.
2. Риск развития воспалительных реакций и гиперчувствительности.
3. Ограничение возможности повторного применения. Выработка антител к белковому носителю при первом введении может препятствовать его безопасному использованию в последующих инъекциях.

В настоящее время наиболее распространенным подходом к снижению иммуногенности белковых носителей является модификация их поверхности с целью экранирования антигенных детерминант [6]. Модификацию поверхности, как правило, проводят с помощью полиэтиленгликоля (PEG), углеводных цепей (гликозилирование) и полимеров сиаловой кислоты [7].

Ниже приведены наиболее яркие представители белков, применяемых сегодня в биомедицине.

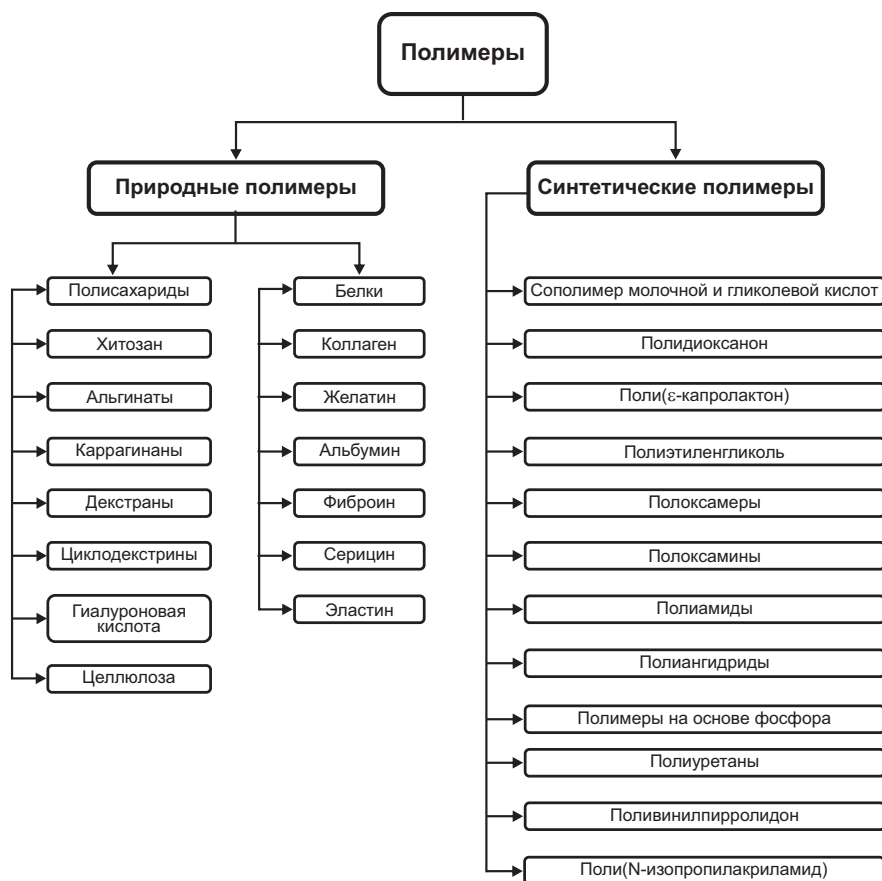


Рис. 2. Классификация полимеров, применяющихся для создания систем доставки ЛВ.

Данная классификация была использована при написании данного обзора и прослеживается по ходу текста.

Коллаген – основной белок соединительной ткани человека, животных, рыб, а также некоторых насекомых. Он нетоксичен, биосовместим, биodeградируем и является слабым иммуногеном [8]. Основная причина широкого применения коллагена в области тканевой инженерии заключается в его способности к агрегации и возможности модификации сшивающими агентами (формальдегидом, глутаровым альдегидом, карбодиимидом и др.), что позволяет получать прочный, эластичный и устойчивый к ферментативной деградации матрикс для последующего включения различных терапевтических агентов [8, 9]. Коллаген применяется для получения ковалентных конъюгатов и комплексов с ЛВ [10], микросфер, микроигл [11], наночастиц [12], а также гидрогелей [13]. Наиболее распространенной и недорогой формой коллагена является пищевая желатин, получаемый путем переработки продуктов животного происхождения. Благодаря различной степени гидролиза и методам сшивки возможно контролировать растворимость в воде и скорость биodeградации **желатина**, что является весомым преимуществом материалов на основе коллагена [14, 15].

Другим распространенным белком является **альбумин** – белок плазмы крови, что обуславливает его высокую биосовместимость, биodeградируемость и низкую иммуногенность. Длительный период полувыведения (около 19 дней), а также особенности химической структуры и конформации позволяют ему нековалентно взаимодействовать с гидрофильными и гидрофобными ЛВ, потенциально защищая их от метаболизма и замедляя выведение, значительно изменяя фармакокинетику [16–18]. С целью снижения иммуногенности в случае альбумина часто используют модификацию с помощью PEG [17].

Фибронин содержит повторяющуюся аминокислотную последовательность $(\text{Gly-Ser-Gly-Ala-Gly-Ala})_n$, которая образует антипараллельные складчатые β -слои. Данный белок нерастворим в воде, однако обладает низкой иммуногенностью и хорошей биосовместимостью. На его основе получают различные матриксы, гидрогели, пленки и наночастицы [19].

Серицин – аморфный белок с нерегулярной структурой, состоящий из 18 аминокислот, которые на различных участках молекулы случайно образуют α -спирали и β -слои. В настоящее время рекомбинантный серицин благодаря высокой биосовместимости, антиоксидантным свойствам и широким возможностям модификаций широко используется в биомедицине для создания пленок, матриксов, гидрогелей, микро- и наночастиц [20–22].

Эластин является фибриллярным белком внеклеточного матрикса и входит в состав соединительных тканей млекопитающих. Низкая иммуногенность и возможность химической модификации сделали данный белок популярным для создания композитных нановолокон, наночастиц и для применения в тканевой инженерии и системах доставки ЛВ [23, 24].

Полисахариды являются популярными полимерными материалами для создания систем доставки ЛВ, в том числе адресных, поскольку они обладают высокой биосовместимостью и биodeградируемостью, минимальной токсичностью, а также широко доступны и относительно недороги. Об этом свидетельствует их широкое применение в качестве вспомогательных веществ в составе традиционных фармацевтических препаратов [23–25].

Одним из наиболее популярных полисахаридов является **хитозан** – биополимер, получаемый реакцией термохимического или ферментативного деацетилирования хитина, который является основным структурным компонентом экзоскелета членистоногих, панцирей ракообразных и клеточных стенок грибов [26]. Хитозан является биоактивным, биосовместимым, биodeградируемым, низкотоксичным полисахаридом, обладающим также мукоадгезивными свойствами [27, 28]. В организме человека хитозан может деградировать под действием ферментов лизоцима и хитиназ (вырабатываемых микроорганизмами) до олигосахаридов и моносахаридов, способных подвергаться дальнейшему метаболизму [27].

Такие параметры, как молекулярная масса (ММ), степень деацетилирования (DD) и степень очистки, могут оказывать значительное влияние на физико-химические свойства хитозана.

Низко- и средномолекулярный хитозан (ММ <150 кДа и 150–700 кДа, соответственно), как правило, хорошо растворим в кислых водных средах, в то время как высокомолекулярный хитозан (ММ >700 кДа) имеет тенденцию к агрегации и осаждению, что снижает его растворимость в водных средах [29]. Системы доставки ЛВ на основе высокомолекулярного хитозана обладают более высокой механической прочностью и стабильностью в различных средах, обеспечивая более длительное высвобождение ЛВ

по сравнению с системами на основе хитозана с меньшей ММ [30]. ММ хитозана прямо пропорциональна вязкости его растворов: чем выше ММ, тем больше размеры молекул хитозана и тем выше вязкость раствора. Значение вязкости растворов хитозана важно для таких биомедицинских применений, как изготовление гидрогелей и пленок [29], а также для получения частиц [31].

Степень деацетилирования определяет содержание свободных аминогрупп в структуре хитозана. Чем выше DD, тем больше свободных аминогрупп, которые могут быть протонированы в кислой среде и тем выше растворимость хитозана в водных растворах с низким pH [29]. DD влияет на взаимодействие хитозана с биологическими системами. Высокодеацетилированный хитозан (DD>85%) демонстрирует лучшую биосовместимость за счет сходства с природным полисахаридом хитином. Более низкие значения DD могут приводить к повышенной токсичности и воспалительным реакциям из-за остаточных ацетильных групп [32]. Высокодеацетилированный хитозан проявляет более сильную антибактериальную и антифунгальную активность. Это связано с более высоким содержанием свободных аминогрупп, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными группами на поверхности клеточной стенки микроорганизмов и повреждают ее за счет электростатических взаимодействий [33].

Несмотря на большой интерес и широкие возможности применения, в настоящее время хитозан одобрен регуляторными органами некоторых стран лишь для ограниченного биомедицинского применения. Хитозан одобрен в США для применения в качестве перевязочного материала для ран и материала для создания нервного кондукта [34, 35]. В Европе и Канаде для клинического применения также одобрен хитозановый скаффолд для восстановления хрящевой ткани [36, 37]. Основными проблемами, связанными с одобрением хитозана для клинического применения, являются источник его извлечения и чистота. Хитозан может содержать такие примеси, как тяжелые металлы (свинец и ртуть), остаточные белки и липиды, остаточные органические растворители. Контаминанты могут оказывать цитотоксическое действие на здоровые клетки организма и вызывать повышенную чувствительность к материалу на основе хитозана, приводящую к развитию аллергических реакций [38]. Вопросы эффективного выделения и очистки хитина, а также последующего экологичного получения хитозана остаются актуальными и рассмотрены в многочисленных публикациях [39–42].

Другим распространенным видом полисахаридов являются **альгинаты** – соли альгиновой кислоты, природные полисахариды бурых морских водорослей *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* и *Macrocystis pyrifera* [43, 44]. Альгинат натрия – наиболее распространённая соль альгиновой кислоты. Альгинаты pH-чувствительны – в кислотном окружении карбоксильные группы протонированы и могут способствовать или ограничивать высвобождение инкапсулированных ЛВ. Стоит отметить, что кислая среда желудка не нарушает стабильность комплексов альгинатов, в то время как в кишечнике их растворимость повышается, что ускоряет высвобождение включенных ЛВ [45]. Таким образом, альгинаты являются хорошей основой для получения pH-чувствительных систем доставки через желудочно-кишечный тракт [46–48].

Каррагинаны – это общее название группы высокомолекулярных гидрофильных сульфатированных гетерополисахаридов. Наиболее популярными в фармацевтической и пищевой промышленности являются α -, κ - и ι -каррагинаны [49]. Наиболее важным свойством κ - и ι -каррагинанов является способность к гелеобразованию при взаимодействии с ионами калия и кальция [50, 51]. Согласно результатам различных иссле-

дований, каррагинаны обладают противовирусными, антибактериальными, антигиперлипидемическими, антикоагулянтными, антиоксидантными, противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами [47, 49].

Декстраны обладают хорошей растворимостью в воде, являются бисовместимыми и биодegradуемыми. Физиологические растворы, содержащие высокомолекулярный декстран являются плазмозамещающими и используются для парентерального питания. Декстран способен создавать онкотическое (коллоидно-осмотическое) давление. Декстран с молекулярной массой 70 кДа включен в список ВОЗ основных лекарственных средств [52]. Различные производные и конъюгаты декстрана, наноэмульсии и мицеллы на его основе широко исследуются и используются в качестве систем доставки ЛВ [53].

Циклодекстрины – циклические олигомеры глюкозы, нетоксичны и биоразлагаемы, являются многообещающими для создания наноматериалов (в т.ч. наночастиц) для доставки ЛВ. Ввиду особенностей строения (наличия цикла) циклодекстрины используются в качестве стабилизаторов различных веществ по принципу «гость–хозяин» (гидрофобные ЛВ, контрастные агенты, радиофармпрепараты). Они ограниченно растворимы в воде, поэтому в настоящее время разрабатываются их модифицированные гидрофильные производные [54].

Гиалуроновая кислота (ГК) является главным компонентом внеклеточного матрикса и играет важную физиологическую роль в организме человека, обладает хорошей гидрофильностью [55]. Ограничением применения ГК является низкая стабильность в физиологических средах и короткий период полураспада *in vivo* [56]. Решением этой проблемы может быть химическая модификация гидроксильной, карбоксильной или N-ацетильной групп ГК [57]. ГК способна взаимодействовать с рецептором CD44, экспрессирующимся на поверхности многих типов опухолевых клеток [58]. В настоящее время актуальными являются исследования по созданию производных ГК для получения систем адресной доставки ЛВ для терапии онкологических заболеваний [59, 60].

Целлюлоза и ее производные (карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и др.) широко используются в медицинской промышленности для улучшения эффективности лекарственных форм путем создания композитных полимерных матриц с заданной скоростью высвобождения действующих веществ [61, 62].

Таким образом, природные полимеры представлены большим количеством не только перспективных, но также активно используемых многие годы в фармацевтической промышленности белков и полисахаридов, ключевыми качествами которых являются биосовместимость, доступность, возможность их модификации и дешевизна.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

Основным преимуществом синтетических полимеров является возможность гибкой модификации структуры и, соответственно, физико-химических свойств, чем можно добиться лучших фармакокинетических параметров. Наиболее распространенными в биомедицине являются сложные и простые полиэфиры органических кислот, полочсамеры, полочсамины, полиамиды, полиангидриды, полиуретаны, поливинилпирролидон, поли(N-изопропилакриламид), дендримеры и другие [61, 63].

Из сложных полиэфиров в биомедицине наиболее популярны: полимолочная кислота, полигликолевая кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA), полидиоксанон, поликапролактон (рис. 2). Биосовместимость и биодegradуемость в значительной степени способствовали их одобрению для клинического применения во многих странах, в том числе FDA и EMA [62, 64]. Так, **PLGA** является одним из самых

популярных сложных полиэфигов – помимо упомянутых достоинств, одним из преимуществ является возможность управлять его физико-химическими свойствами: варьируя содержание остатков молочной кислоты в составе полимера, можно изменять гидрофобность и скорость гидролиза в физиологических средах, контролируя скорость высвобождения ЛВ (как гидрофильных, так и гидрофобных), инкапсулированных в наночастицы, микросферы и другие системы доставки [65–68].

Другой полиэфир **полидиоксанон** широко используется в качестве апиrogenного неиммуногенного шовного материала в хирургии, и распадается на нетоксичные мономеры [69]. В настоящее время проводятся исследования применения данного полимера в качестве матрицы на основе нановолокон для доставки метронидазола и ципрофлоксацина [70, 71].

Поли(ε-капролактон) представляет интерес для создания систем доставки ЛВ с пролонгированным временем высвобождением ЛВ за счет медленной биodeградации в физиологических средах, модификация его структуры является перспективным направлением для снижения гидрофобности и ускорения деградации матрицы. Поли(ε-капролактон) одобрен для применения в качестве имплантируемого материала в тканевой инженерии и регенеративной медицине [70–72].

Широко применяемый в фармацевтике и косметологии для стабилизации ЛВ **полиэтиленгликоль (PEG)** – нетоксичный и неиммуногенный полимер, обладающий высокой растворимостью в воде. Помимо стабилизации ЛВ, модификация систем доставки с помощью PEG – эффективная стратегия улучшения их фармакокинетических параметров (в частности, увеличение периода полувыведения) [73]. Так, PEG с молярной массой 20–50 кДа используется для конъюгации с низкомолекулярными ЛВ (малые молекулы, олигонуклеотиды, siРНК), что позволяет избежать быстрого выведения почками. PEG массой 1–5 кДа, часто конъюгируется с более крупными веществами или системами доставки с целью снижения опсонизации и неспецифического поглощения последних фагоцитирующими клетками [74].

Полоксамеры – триблок-сополимеры состава А–В–А (где А – поли(этиленоксид) (PEO), В – поли(пропиленоксид) (PPO)). Мономеры, составляющие блоки сополимера, химически разнородны (PEO гидрофильны, а PPO гидрофобны), что придает полосокамерам амфифильные и поверхностно-активные свойства. Полоксамеры используют для солюбилизации гидрофобных лекарственных веществ, повышая тем самым их биодоступность. Также, они способны к самоорганизации – в том числе могут формировать мицеллы [75–79].

Полоксамины представляют собой X-образные амфифильные блок-сополимеры, состоящие из четырех цепей PEO-PPO, соединенных с центральным этилендиаминовым фрагментом [80]. Подобная структура обеспечивает чувствительность к изменениям температуры и pH. При относительно низких концентрациях полосоксамины способны образовывать полимерные мицеллы. Благодаря наличию гидрофобного ядра они, как и полосоксамеры, эффективны для солюбилизации и стабилизации плохо растворимых в воде ЛВ. Интерес к полосоксаминам также обусловлен особенностями реологических и физико-химических свойств в сравнении с линейными полосоксаминами [81, 82].

Полиамиды встречаются в природе (в частности, белки), а также могут быть получены синтетическим путем (нейлон, поли(аспартат) натрия, арамиды) [83]. В 2000-х годах полиамидные полимеры стали использоваться для включения в них нерастворимых в воде и метаболически нестабильных антинеопластических препаратов. Однако недостатками их применения являются высокая гигроскопичность, а также нестабильность при длительном хранении [84].

Полиангидриды, благодаря структуре и мономерному составу (алифатические, ароматические, ненасыщенные, гибридные или смешанные) широко используются для создания микро/наночастиц для инъекционной, пероральной или аэрозольной доставки ЛВ в различные органы (мозг, кости, кровеносные сосуды и глаза) и терапии разнородных патологий [85].

Полимеры на основе фосфора гораздо менее распространены, чем их органические аналоги, но все же представляют интерес. Наиболее распространенными семействами синтетических полимеров на основе фосфора являются полифосфозефиры и полифосфазены. Данные полимеры способны к деградации до фосфатов путем гидролиза [86], а заместители, связанные с фосфором, определяют его скорость [87]. В настоящее время разрабатываются полимеры на основе фосфора, способные реагировать на различные стимулы – свет [88], pH [89], температура [90], активные формы кислорода [91] и магнитное поле [92]. Кроме того, стимул-чувствительные полимеры на основе фосфора применяются в качестве хемо- и биосенсоров [93].

Полиуретаны, синтезированные только из полиолов и диизоцианатов, часто имеют неудовлетворительные механические свойства, ввиду чего в состав полимера включают дополнительный компонент-удлинитель цепи (как правило короткие алифатические диолы), способствующие разделению фаз между несовместимыми «твердыми» и «мягкими» сегментами [94, 95]. Аналогичным образом можно получать биомедицинские полиуретаны вводя в их состав гидролизуемые сегменты (сложные/простые полиэфирные или полиамидные мономеры). Полиуретаны представляют большой интерес благодаря своим регулируемым механическим свойствам и пористости. Данный класс соединений активно используется в клинической практике в качестве термопластичного эластомерного материала в сердечно-сосудистой хирургии (сердечные клапаны, сосудистые трансплантаты и др.). Ввиду высокой стабильности, в последние годы, напротив, возрос интерес к созданию резорбируемых модификаций полиуретанов для тканевой инженерии и систем доставки лекарств ЛВ [96, 97].

Поливинилпирролидон одобрен для клинического применения в фармацевтической промышленности в качестве вспомогательного вещества, выполняющего функции солюбилизатора, стабилизатора эмульсии или связующего агента в таблетированных лекарственных формах [98–100]. На основе поливинилпирролидона получают микро-сферы и частицы [101, 102], гидрогели [103], пленки [104] и волокна [105].

Поли(N-изопропилакриламид) является одним из наиболее изученных синтетических термочувствительных полимеров [106]. Его особенностью является нижняя критическая температура растворения (НКТР) в водных растворах равная 32°C. При температурах ниже НКТР происходит гидратация полимерной цепи благодаря возникающим водородным связям между амидными группами полимера и молекулами воды, в результате чего полимер приобретает гидрофильные свойства. Напротив, при температурах выше НКТР водородные связи дестабилизируются и поли(N-изопропилакриламид) приобретает гидрофобные свойства и глобулоподобную конформацию [107, 108]. Кроме того, после нагревания и последующего фазового перехода данный полимер приобретает высокие адгезионные свойства к тканям [109]. Модификации поли(N-изопропилакриламида) могут быть получены путем сополимеризации с мономерами, содержащими ионизируемые группы (карбокси- или аминогруппы), например, чтобы придать полимеру pH-чувствительность или учесть другие особенности микроокружения целевой ткани [108, 109].

Дендримеры отличаются от традиционных линейных полимеров своими уникальными свойствами: монодисперсностью, а также высокой симметричностью и разветвленной структурой [110, 111]. В настоящее время известно более 100 дендритных структур, среди которых дендримеры на основе полиамидаминов (РАМАМ), полипропилениминов (РРІ), сложных полиэфигов, фосфора, полилизина [11–115]. Вопреки экзотической структуре, дендримеры стали универсальным классом полимеров, на основе которых были разработаны как простые системы трансфекции клеток [116], так и очень сложные системы, содержащие несколько векторных молекул и ЛВ. Дендримеры с гидрофобным «ядром» и гидрофильными «ветвями» могут выступать в роли мицелл и использоваться для солюбилизации гидрофобных ЛВ [117, 118].

Таким образом, синтетические полимеры нашли широкое применение в создании различных систем доставки ЛП ввиду своих физико-химических свойств, возможности проводить их модификацию для достижения заданных свойств. В рамках данного обзора рассмотрены основные типы полимеров, применяемые при синтезе систем доставки ЛП, описаны их свойства и характеристики, приведены примеры использования. Как видно из представленной информации, полимерные системы доставки ЛП активно развивающееся перспективное направление, которым занимаются в разных странах мира.

III. ПОЛИМЕРНЫЕ НОСИТЕЛИ

С 1980-х годов проводятся исследования в области систем доставки ЛВ. Подобные системы могут быть получены в виде совершенно различных конечных лекарственных форм: сферические (частицы, липосомы, дендример-подобные структуры), трубчатые, капсуло- и пленко-подобные, объемные структуры (гидрогели и импланты специфической формы) и другие. Общей целью создания таких разнообразных структур является повышение безопасности и эффективности, контроль скорости и места высвобождения ЛП, и, в некоторых случаях, повышение удобства применения, что особенно важно в случае препаратов с высокой системной токсичностью, или необходимостью реализации преимущественной доставки в целевую ткань, например, в случае фотоактивных агентов [115, 119]. Ввиду таких факторов как удобство работы с растворами полимеров, возможность загрузки большого количества ЛВ, относительно простые технологии масштабирования, многообразие подходов анализа и применения финальных лекарственных форм, сложилось так, что наибольшее количество работ посвящено разработке полимерных систем доставки «сферической» формы (частицы, капсулы, мицеллы, липосомы, игло- и дендример-подобные формы, и более сложные структуры на их основе), которые в ряде случаев представляют собой коллоидные системы с размерами от 1 нм до нескольких мкм (рис. 3). Следует отметить, что каждая перечисленная форма обладает своими особенностями, преимуществами и недостатками.

Ниже приведена классификация и описание основных форм полимерных систем доставки ЛВ, включая особенности их строения, физико-химические характеристики и методы получения, а также их преимущества и недостатки.

ЧАСТИЦЫ

Сферические полимерные частицы характеризуются размерами от 1 до 1000 нм и в настоящее время широко исследуются и применяются в клинической практике, поскольку в зависимости от выбранной полимерной матрицы обладают высокой способностью к загрузке различных природных и синтетических малых молекул, пептидов, белков, ДНК и РНК (для инкапсуляции последних используются частицы на основе

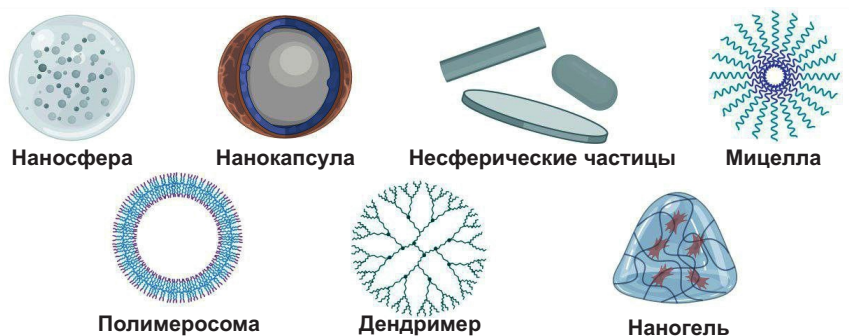


Рис. 3. Виды полимерных носителей.

катионных полимеров) [116, 120–122]. Неоднократно показано, что полимерные наносферы и нанокapsулы (рис. 3), могут способствовать улучшению эффективности, фармакокинетических параметров и профиля безопасности включенных ЛВ [123]. Условно, наночастицы можно разделить на наносферы, сформированные полимерной матрицей, в которой молекулы ЛВ могут удерживаться внутри или адсорбироваться на поверхности, и нанокapsулы, содержащие жидкое или твердое ядро, в котором растворены молекулы ЛВ, окруженное полимерной мембраной. Преимуществами полимерных частиц являются: возможность инкапсуляции как гидрофобных, так и гидрофильных ЛВ, высокая стабильность при хранении и в физиологических условиях, хорошая воспроизводимость и адаптивность технологий производства, а также большое количество различных методов получения [124, 125]. Недостатками же являются относительная сложность масштабирования технологии получения и потенциальные токсические эффекты, связанные с размером частиц и скоростью деградации полимерной матрицы.

Физико-химические свойства полимерных частиц существенно зависят от способа их получения – за последние десятилетия были разработаны различные технологические подходы, а также методы их оптимизации [126]. Также был разработан ряд методов, позволяющих получать несферические (анизотропные) частицы, которые в последнее время привлекают все больше внимания [127, 128]. Были предложены различные технологические подходы к разработке подобных лекарственных форм, однако, на сегодняшний день единственно приемлемым считается оптимизация процессов формирования частиц в каждом отдельном случае, учитывая особенности используемых полимеров и включаемых ЛВ [129, 130]. Существенным недостатком в некоторых случаях может являться низкая воспроизводимость. Напротив, подходы, ставящие в приоритет определенный технологический метод, например, механическая деформация или различные техники формовки (фотолитография, микрофлюидика и нанопринтная литография) более воспроизводимы, однако требуют применения специфического оборудования, при этом не всегда возможно выбрать матрицу, учесть физико-химические особенности полимера и ЛВ, а также, в некоторых случаях, значительно сложнее предугадать свойства и поведение финальной лекарственной формы в физиологических условиях.

Считается, что лекарственные формы на основе частиц способствуют доставке за счет высокой степени загрузки ЛВ и продолжительного времени циркуляции в кровотоке. Ряд исследований акцентируется на преимуществах частиц сферической над

частицами несферической и наоборот. Однако, преждевременно утверждать, что те или иные наночастицы представляют собой заведомо лучшую платформу для доставки ЛВ в сравнении с другими или с традиционными формами [128]. Механизмы циркуляции, стабильности, и выведения подобных препаратов *in vivo* еще не до конца изучены. В сравнении со сферическими, к настоящему времени лишь несколько лекарственных форм на основе несферических частиц прошли первые стадии клинических испытаний, и, соответственно, еще не были одобрены для клинического применения.

ПОЛИМЕРНЫЕ МИЦЕЛЛЫ

Мицеллы – это сферические частицы, самопроизвольно образующиеся в растворах амфифильных полимеров при концентрациях, превышающих критические концентрации мицеллообразования (ККМ). Обычно полимер представляет собой диблок-сополимер АВ, где А и В – гидрофильный и гидрофобный блоки, соответственно [131]. Для получения мицелл возможно использовать и триблок-сополимеры, в частности, поллоксамеры и графт-сополимеры [132]. Гидрофобный блок полимера составляет ядро мицеллы, а гидрофильный служит стабилизатором, формируя внешнюю оболочку (рис. 3). Средний размер мицелл обычно составляет от 5 до 100 нм. Часто они используются для солюбилизации небольших гидрофобных молекул, поскольку их размер в определенной степени ограничивает инкапсуляцию крупных, в частности белков [133]. Полимерные мицеллы использовались для включения широкого спектра биологически активных молекул: антисмысловых олигонуклеотидов [134], плазмидной ДНК [135], белков [136], siРНК [137], mРНК [138], фотосенсибилизаторов [139] и других веществ. Благодаря небольшому размеру мицеллы, при некоторых патологиях, могут эффективнее доставлять ЛВ в ткани-мишени благодаря эффекту повышенной проницаемости и накопления (EPR) в сравнении с более крупными аналогами. Кроме того, существенным преимуществом мицелл по сравнению с другими полимерными формами ЛВ является относительная простота и дешевизна их получения, делая их наиболее доступными для промышленного производства. Существенными недостатками же являются ограниченная загрузка ЛВ, относительная нестабильность в физиологических условиях, сложность контроля размера и его зависимость от ККМ. Мицеллы чаще всего получают методами физического эмульгирования, внесения избытка растворителя, нанопреципитации или диализа.

ПОЛИМЕРОСОМЫ

Полимеросомы представляют собой самособирающиеся полимерные оболочки, состоящие из амфифильных блок-сополимеров. В качестве потенциальной системы доставки ЛВ впервые они были предложены в середине 1990-х годов. Структура полимеросом напоминает структуру липидного бислоя [140]. Для их получения применяются диблок- и триблок-сополимеры АВ, АВА или АВС, где А и С представляют собой гидрофильные блоки, а В – гидрофобный блок [141] (рис. 3). Полимеросомы формируются при достижении степени упаковки $p > 1/2$, что на практике обычно соответствует увеличению доли гидрофобного блока В по отношению к гидрофильным А и С [142]. Математическая зависимость для данного параметра была предложена Eisenberg и соавт. в 1995 году:

$$p = v/al, \quad (1)$$

где l и v – длина и объем соответственно гидрофобного блока; a – площадь поперечного сечения гидрофильного блока [143].

Обычно при значениях $p < 1/2$ образуют сферические мицеллы, а при $1/3 \leq p \leq 1/2$ частицы, имеющие цилиндрическую форму [144]. В физиологических условиях гидрофильные блоки будут ориентированы внутрь и наружу к водной фазе, а гидрофобный блок внутрь мембраны, окружающей гидрофильное ядро. Для увеличения стабильности после «сборки» зачастую применяют линкеры для поперечной сшивки полимерного слоя, в результате чего морфология полимеросом может незначительно изменяться [145]. Амфифильное строение блок-сополимеров позволяет загружать в полимеросомы как гидрофильные, так и гидрофобные ЛВ, захватываемые в процессе получения не только в виде внутренних агрегатов, но и в состав полимерного слоя. Несмотря на вышеуказанные преимущества, полимеросомы имеют следующие недостатки: неоднородность размеров и сложность модификации блок-сополимеров. Наиболее распространенным методом синтеза полимеросом является метод пленочной регидратации [142], но также применяются эмульгирование, нанопреципитация и диализ. В настоящее время все более широкое внимание получает метод самоорганизации индуцированной полимеризацией PISA (polymerization-induced self-assembly) [146].

ДЕНДРИМЕРЫ

Дендримеры зарекомендовали себя как эффективные системы доставки ЛВ благодаря особому типу строения, в частности, симметричности, которую можно контролировать, а также монодисперсности размеров и широким возможностям модификации поверхностных групп [147]. Дендримеры с положительно заряженной поверхностью отлично зарекомендовали себя при получении внутриклеточных систем доставки ЛВ, поскольку клеточные мембраны заряжены отрицательно [148]. Возможность как инкапсуляции, так и конъюгации ЛВ с поверхностными группами также являются преимуществом дендримеров (рис. 3) [149]. Так, например, конъюгаты дендримеров с одной стороны могут в значительной степени уменьшить системные токсические эффекты, связанные с применением высоких доз ЛВ с одной стороны [118, 148], и при этом увеличить период полувыведения до 24 часов, как представлено в случае метотрексата, увеличив тем самым эффективность препарата [150]. Дендримеры младших поколений (1, 2 и 3) имеют ограниченную способность к загрузке ЛВ из-за небольшого размера внутренних полостей; старшие же поколения успешно используются для инкапсуляции гидрофобных ЛВ по типу «гость-хозяин», что приводит к увеличению растворимости, времени полувыведения, стабильности, и биодоступности препаратов [151]. Отдельно стоит отметить особенность amino-терминированных дендримеров 3-го и более старших поколений – благодаря высокому положительному заряду поверхности в физиологических условиях они прекрасно адсорбируют на своей поверхности отрицательно-зараженные полимеры, в том числе нуклеиновые кислоты, а также взаимодействуют с клеточной мембраной, что делает их наряду с другими полиаминами очень удачными носителями для трансфекции клеток. Но, несмотря на очевидные преимущества, дендримеры обладают некоторыми недостатками, которые следует учитывать при дизайне лекарственных форм на их основе: высокая плотность положительно-заряженных аминогрупп некоторых типов дендримеров может обуславливать их повышенную токсичность [152] и неспецифическое поглощение клетками ретикулоэндотелиальной системы [153]; малые размеры могут способствовать быстрой экскреции комплексов и конъюгатов на их основе [153]; высокая стоимость некоторых типов дендримеров [154].

НАНОГЕЛИ

Наногели – это субмикронный тип гидрогелей (с размером частиц 20–200 нм), которые представляют собой коллоидные гетерогенные системы, образованные набухшей полимерной сетью, содержащей большое количество растворителя (рис. 3) [155]. Наногели состоят из гидрофильных полимеров, которые сшиты либо за счет ковалентных связей, либо супрамолекулярных взаимодействий (электростатических, «гость–хозяин», гидрофобных), а также водородных связей. Такое строение делает их устойчивыми к влиянию внешних факторов, в том числе они более устойчивы к деградации, при помещении их в физиологические условия [156]. Отличительными преимуществами наногелей являются высокая биосовместимость, благодаря значительному содержанию воды, высокая степень загрузки разнородных ЛВ и широкие возможности регулирования скорости высвобождения ЛВ за счет изменения степени сшивки полимерной сети [157]. Недостатками же являются сложность масштабирования технологии их получения и удаления поверхностно-активного вещества (ПАВ) [158]. Наногели нашли широкое применение в качестве систем доставки ЛВ. Включение ЛВ в наногели может быть осуществлено ковалентной конъюгацией или физическим захватом в процессе самосборки [159]. Наногели широко исследуются для терапии различных заболеваний: аутоиммунные патологии [160], воспалительные процессы, вакцины [159], регенерация тканей [161], антибактериальная терапия [162, 163], диабет [164] и онкологические заболевания [165–167].

Таким образом, описанные выше полимеры нашли широкое применение при получении различных лекарственных форм, как простых, например, дендримеров, когда одна молекула может выступать в качестве носителя, так и сложных, требующих использования гидрофобных полимеров и ПАВ, для получения частиц с гидрофобным ядром, амфифильных полимеров, при сборке которых образуются мембрано-подобные структуры или использования дополнительных сшивающих агентов для стабилизации финальных лекарственных форм, в случае гидрогелей. Следует все же отметить, что описанные структуры являясь наиболее популярными в разработке средств доставки лекарственных препаратов не представляют исчерпывающий список, так, например не были упомянуты менее популярные биосовместимые мембраны на основе вышеописанных полимеров или металлорганические структуры [168, 169].

IV. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНЫ

Несмотря на впечатляющие результаты *in vitro* и *in vivo* тестов, представленных во множестве работ, редкие представители из разработанных форм достигают стадии широких доклинических исследований. В данном разделе описаны полимерные формы ЛВ, которые на данный момент применяются в клинической практике или находятся на различных стадиях клинических или доклинических испытаний. Можно выделить два наиболее крупных направления применения полимерных носителей для биомедицины: терапия онкологических заболеваний (табл. 1) и бактериальных инфекций (табл. 2).

Большой интерес к разработке полимерных носителей для терапии онкологических заболеваний обусловлен несколькими причинами. Так, инкапсуляция противоопухолевых средств в полимерные носители снижает их системную токсичность за счет снижения свободной концентрации препарата в кровотоке и других тканях, пролонгированного высвобождения и улучшенного фармакокинетического профиля [126]. Улучшение профиля безопасности также достигается благодаря пассивному накоплению носителей в солидных опухолях за счет эффекта повышенной проницаемости и накопления (EPR-

Таблица 1. Полимерные частицы и мицеллы, находящиеся на стадии клинических и доклинических испытаний для терапии онкологических заболеваний

Торговое название (компания)	Лекарственный препарат	Полимерная композиция	Показания	Фаза	Ссылка / Идентификатор ClinicalTrials.gov
1	2	3	4	5	6
Полимерные мицеллы					
Genexol-PM® [Samyang BioPharmaceuticals]	Паклитаксел	mPEG- <i>b</i> -поли(D,L-молочная кислота)	Рак мочевого пузыря, рак мочеочника, рак яичников, рак молочной железы	II / III	NCT01426126, NCT05300828, NCT00876486
Paical® [Aprelea]	Паклитаксел	ПАВ на основе ретиноевой кислоты (XR-17)	Эпителиальный рак яичников, первичный рак брюшины, рак фаллопиевых труб	III	NCT00989131
NK-911 [Nippon Kayaku]	Доксорубин	PEG- <i>b</i> -поли(аспарагиновая кислота)	Солидные опухоли	I	[170]
NC-6300 [NanoCarrier]	Эпирубин	PEG- <i>b</i> -поли(аспарагиновая кислота)	Солидные опухоли, саркома мягких тканей, метастатическая саркома	I / II	[171, 172] NCT03168061
NC-4016 [NanoCarrier]	Оксалиплатин	PEG- <i>b</i> -поли(глутамат)	Прогрессирующая лимфома	I	NCT03168035
NK-105 [Nippon Kayaku]	Паклитаксел	PEG- <i>b</i> -поли(4-фенил-1-бутаноат-L-аспартамид)	Рак молочной железы	III	NCT01644890
NK-012 [Nippon Kayaku]	SN-38 (активный метаболит СРТ-11) (Иринотекан)	PEG- <i>b</i> -поли(глутамат)	Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), рак молочной железы, солидные опухоли	II	NCT00951613, NCT00951054
NC-6004 (Наноплатин) [Nanocarrier]	Цисплатин	PEG- <i>b</i> -поли(глутамат)	Рак поджелудочной железы, солидные опухоли	II / III	NCT00910741, NCT02043288, NCT02240238, NCT03771820
SP1049C [Supratech Pharma]	Доксорубин	Смесь блок-сополимеров Pluronic (1:8 по массе Pluronic L61 и F127)	Прогрессирующая аденокарцинома	II / III	[173-175]

Окончание табл. 1 см. на сл. стр.

Окончание табл. 1.

1	2	3	4	5	6
Nanoxel®-M/ Nanoxel-PM™ [Samyang Biopharmaceuticals]	Доцетаксел	mPEG- <i>b</i> -поли(D,L-молочная кислота)	Рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), метастатические опухоли	I / III	[176, 177]
Nanoxel® [Fresenius Kabi Oncology Ltd.]	Паклитаксел	Блок-сополимер поли(N-винил-пирролидона) и поли(N-изопротилакриламида)	Прогрессирующий рак молочной железы	I	NCT04066335 NCT05207514 NCT00915369
CrîPec® [Crystal therapeutics]	Доцетаксел	mPEG- <i>b</i> -поли[N-(2-гидрокси-пропил)метакриламид-лактат]	Солидные опухоли, метастатические опухоли, рак яичников	I / II	[178, 179] NCT03712423 NCT02442531 NCT03742713
Полимерные наночастицы					
CALAA-01 [Calando Pharmaceuticals]	Малые интерферирующие РНК	Блок-сополимер циклодекстрина и PEG	Солидные опухоли	I	[180-183] NCT00689065
CRLX101 [Cerulean Pharma]	Камптотецин	Блок-сополимер циклодекстрина и PEG	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), солидные опухоли, почечно-клеточная карцинома, рак яичников	I / II	[184, 185] NCT01380769 NCT02648711 NCT02187302 NCT02389985
BIND-014 [BIND Therapeutics]	Доцетаксел	PEG- <i>b</i> -PLGA	Рак простаты, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), метастатические опухоли, солидные опухоли	I / II	[186-188] NCT01812746, NCT01792479, NCT01300533, NCT02283320
Docetaxel-PNP [Samyang Biopharmaceuticals]	Доцетаксел	PEG- <i>b</i> -PLGA	Солидные опухоли, рак простаты	I / II	NCT02274610, NCT02494921
DHAD-PVCA-NP	Митогсантрон	Поли(бутилцианакрилат)	Гепатоцеллюлярная карцинома	II	[189]
Doxorubicin Transdrug™ (Livatag®) [BioAlliance Pharma]	Доксорубин	Поли(изогексистианоакрилат)	Гепатоцеллюлярная карцинома	III	[190, 191]

Таблица 2. Данные о клинических и доклинических испытаниях полимерных систем доставки ЛВ для терапии инфекционных заболеваний

Заблевание	Лекарственный препарат	Технология	Ожидаемый результат	Ограничения	Статус исследования
1	2	3	4	5	6
ВИЧ инфекции	Каботетравир	Инъекционные наночастицы	Снижение частоты дозирования	Требуется помощь медработника, реакции в месте введения	III, например, NCT02951052, NCT02938520, NCT03164564, NCT04542070
	Рилпивирин	Инъекционные наночастицы	Снижение частоты дозирования	Требуется помощь медработника, реакции в месте введения, требуется охлаждение	III, например, NCT02951052, NCT02938520, NCT04542070
	Долутетравир	Инъекционные наночастицы	Снижение частоты дозирования, нацеливание на макрофаги	Требуется помощь медработника	Доклинические исследования (нечеловеческие приматы)
	Лопинавир-ритонавир-тенофовир	Инъекционные липидные наночастицы	Нацеливание на макрофаги	Требуется помощь медработника	Доклинические исследования (нечеловеческие приматы)
Туберкулёз	Лопинавир-эфапренз	Пероральные наночастицы	Не содержит токсичных вспомогательных веществ	Ежедневный приём препарата	Доклинические исследования (грызуны)
	Рифампицин-изониазид-пиразинамид	Пероральные липидные наночастицы	Улучшение биодоступности и снижение частоты дозирования	Не содержит этамбутол, необходимо частое дозирование	Доклинические исследования (грызуны)
	Рифампицин-изониазид-пиразинамид	Наночастицы для ингаляций	Улучшение биодоступности и снижение частоты дозирования	Использование органических растворителей, стоимость синтеза выше, чем у липидных наночастиц	Доклинические исследования (грызуны)
	Рифампицин-изониазид-пиразинамид - этамбутол - стрептомицин	Пероральные полимерные наночастицы	Нацеливание на альвеолярные макрофаги, улучшение биодоступности, снижение пресистемного метаболизма	Требуется обучение пациента	Доклинические исследования (грызуны)
	БЦЖ вакцина	Аэрозольные частицы	Эффективный транспорт в лёгкие	Требуется обучение пациента	Доклинические исследования (грызуны)

Окончание табл. 2 см. на сл. стр.

Окончание табл. 2.

1	2	3	4	5	6
Малярия	Производное хлорохина, новое производное аминокспирта Артемистер-тафенохин Артемистер-лумефантрин	Инъекционные иммунолипосомы Микроэмульсия Инъекционные наночастицы	Нацеливание на инфицированные лимфоциты, улучшение растворимости липофильных препаратов Улучшение биодоступности простота масштабирования производства Снижение частоты дозирования, улучшение биодоступности по сравнению с пероральными препаратами	Требуется помощь медработника Использование больших концентраций ПАВ для стабилизации микроэмульсий Требуется помощь медработника	Доклинические исследования (грызуны) Доклинические исследования (грызуны) Доклинические исследования (грызуны)
	Кандидат на антиген вакцины, блокирующий передачу вируса Pfs25	Инъекционные наночастицы	Подходит для мультиплексной иммунизации, повышение выработки антител	Требуется помощь медработника	Доклинические исследования (грызуны)

эффект) [192]. Полимерные носители также улучшают биодоступность и упрощают введение гидрофобных препаратов [126]. Наконец, полимерные носители способны проникать в опухолевые клетки путем эндоцитоза, избегая захвата АВС-транспортёрами, ответственных за эффлюкс препаратов из клеток. Данные закономерности обеспечивают более высокую внутриклеточную концентрацию противоопухолевых агентов по сравнению со свободными препаратами [193].

Что касается терапии бактериальных заболеваний, основным терапевтическим подходом в этом случае является использование антимикробных препаратов. Главным драйвером разработок полимерных форм данных препаратов является проблема развития резистентности патогенов к антибиотикам. Более того, многие патогены способны находиться в активном или латентном внутриклеточном состоянии, что существенно затрудняет доступ и воздействие на них антимикробных препаратов. Использование наноразмерных систем доставки ЛП открывает перспективы для преодоления существующих ограничений традиционной антимикробной терапии. Применение таких систем доставки для лечения инфекционных заболеваний включает как полимерные, так и неполимерные наночастицы, а также липосомы, которые улучшают антимикробную активность препаратов [194]. Например, Lipoquin™, липосомальная формула ципрофлоксацина (антибиотика широкого спектра действия, назначаемого при легочных инфекциях), разработана как ингаляционная формула для длительного высвобождения до 24 часов и, таким образом, устраняет системные эффекты антибиотика в высокой дозе [195]. Аналогичным образом, противогрибковый липосомальный носитель Ambisome® (амфотерицин В) разработан для снижения сопутствующей токсичности амфотерицина В [196]. Благодаря своей низкой системной токсичности липосомальный амфотерицин В может использоваться для пациентов с высоким иммунодефицитом с ВИЧ-инфекцией или диссеминированным гистоплазмозом [197]. Наряду с разработкой систем доставки известных препаратов, ведется поиск новых соединений и создаются полимерные носители, нагруженные ими, обладающие антибактериальной активностью [198].

Полимерные наноструктуры представляют интересную платформу не только для борьбы с бактериальными инфекциями, но и для разработки противовирусных препаратов. Для проведения противовирусной терапии необходим ежедневный прием нескольких препаратов, а их частое применение может приводить к развитию лекарственной устойчивости [199]. Поэтому все более привлекательными становятся препараты со сниженной частотой дозирования (обладающие пролонгированным действием) (рис. 1). В таблице 2 приведены данные о клинических и доклинических испытаниях полимерных систем доставки ЛВ для терапии инфекционных заболеваний.

Исходя из представленных данных, можно сделать следующий вывод: полимерные системы доставки ЛВ широко изучаются и обладают большим интересом и потенциалом для терапии различных заболеваний, в том числе и социально значимых, таких как противоопухолевая и антибактериальная терапия.

V. АДРЕСНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ

Принимая во внимание эффективность рассмотренных полимерных форм ЛВ и постепенное их внедрение в клиническую практику, логичным шагом явились многочисленные попытки улучшения эффективности подобных препаратов. Наиболее очевидным и распространенным подходом для придания адресности действия является использование векторных молекул, способствующих накоплению в целевых тканях. Адресные системы доставки позволяют увеличить концентрацию ЛВ непосредственно в очаге

патологии, что особенно важно в случае онкологических заболеваний и бактериальных инфекций, повысив эффективность препарата и одновременно снизив частоту приема и системные побочные эффекты.

ТЕРАПИЯ ОНОКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностика онкологических заболеваний развивается впечатляющими темпами – благодаря современным технологиям секвенирования и ПЦР известно огромное количество генетических маркеров, а благодаря различным методам фенотипирования (иммунохимия, цитометрия, микроскопия и др.) известны специфические маркеры, наличие или степень экспрессии которых коррелируют с тем или иным типом онкологического заболевания. Благодаря современным методам вычислительной биохимии и наличию обширных баз данных, содержащих информацию о структуре лекарственных препаратов и белков, рекомбинантным и гибридным технологиям, современным методам синтетической химии и фармакологии, у исследователей имеются широкие возможности подбора природных и получения новых специфических векторных молекул. Такие векторы могут быть представлены малыми молекулами природного (фолиевая кислота) и синтетического (ингибиторы тирозинкиназ) происхождения, пептидами и белками (трансферрин), антителами и их аналогами, нуклеиновыми кислотами (аптамеры), фрагментами углеводов (манноза) и т.д. [200–204].

Ввиду особенностей структуры полимерных лекарственных форм такие векторы могут быть легко встроены или конъюгированы с поверхностью полимерных носителей с помощью различных подходов.

В последние десятилетия адресная терапия стала перспективным подходом к решению проблем, связанных с высокой неспецифической токсичностью противоопухолевых препаратов [205]. Путем функционализации векторными молекулами возможно создавать системы адресной доставки ЛВ, позволяющие селективно доставлять терапевтические или диагностические препараты непосредственно в очаг поражения благодаря взаимодействиям типа «лиганд–мишень».

Такие векторы способны связываться с антигенами или рецепторами, которые, как правило, гиперэкспрессируются опухолевыми (белки межклеточного матрикса) или окружающими тканями (маркеры воспаления эндотелия), а также непосредственно опухолевыми клетками (рецепторы факторов роста, фолиевой кислоты и т.д.) [206]. Однако, независимо от местоположения мишени, важнейшей характеристикой таргетного лиганда является его аффинность, которая не должна изменяться условиях *in vivo* [207]. В таблице 3 представлены примеры модификации полимерных лекарственных форм для терапии онкологических заболеваний, разработанные в последние годы.

Несмотря на впечатляющие результаты *in vitro*, *in vivo* и доклинических исследований, когда во многих работах была продемонстрирована как высокая эффективность и адресность действия, так и низкая неспецифическая токсичность, очевидными недостатком таких систем является сложная многоэтапная схема получения финальной лекарственной формы, что может влиять на воспроизводимость [223, 224]. Также дороговизна отдельных субстанций, реактивов и оборудования могут увеличить стоимость таких систем в разы или десятки раз по сравнению в оригинальным противоопухолевым лекарственным препаратом. Однако, некоторые кандидаты все же были введены в клинические исследования. Так, в 2004 препарат МСС-465, представляющий из себя иммунолипосомы, нагруженные доксорубицином, показал хорошую переносимость пациентами в I фазе, но при этом не наблюдалось значительного противоопухолевого

Таблица 3. Лиганды, используемые для создания адресных полимерных наночастиц для противоопухолевой терапии

Лиганд	Рецептор	Состав наночастиц / препарат	Активность по сравнению с немодифицированной системой	Ссылка
1	2	3	4	5
Трансферрин	Рецепторы трансферрина	Наночастицы PLGA/ Доксорубин	Данные отсутствуют	[208]
Трансферрин	Рецепторы трансферрина	Наночастицы PEG-хитозан/ Паклитаксел	<i>In vitro</i> : Более высокая клеточная ассоциация клеток HOP-62	[209]
Трансферрин	Рецепторы трансферрина	Мезопористые наночастицы кремнезема покрытые хитозаном или PLGA/ Гемцитабин	<i>In vitro</i> : Более высокая цитотоксичность по отношению к клеткам MIA PaCa-2	[210]
Лактоферрин	Рецепторы лактоферрина	Наночастицы на основе поли(N-изопропилакриламида) и акриловой кислоты/ Хонокиол	<i>In vitro</i> : В 2,7 раза более высокая цитотоксичность по сравнению со свободным Хонокиолом по отношению к клеткам MCF-7 <i>In vivo</i> : 3-кратное подавление экспрессии VEGF-1 по сравнению со свободным Хонокиолом	[211]
Люмретузумаб (anti-HER3)	HER3 рецепторы (рак молочной железы)	Гиперразветвленный полимер на основе PEG/ Доксорубин	<i>In vitro</i> : Повышенная цитотоксичность по отношению к клеткам рака молочной железы BT474 (IC ₅₀ : 17,6 мкг/мл)	[212]
Трастузумаб	HER2 рецепторы	Полиэфирные дендронные мицеллы mPEG/ Доцетаксел	<i>In vitro</i> : В 3 раза более высокая токсичность, по сравнению с Доцетакселом в отношении клеточной линии SK-OV- 3	[213]
Аптамер Sgc8	РТК7 рецептор (рак толстой кишки HCT 116)	Мицеллы на основе модифицированного поли[олиго(этиленгликоль) метиловый эфир метакрилата]/ Бенгальский розовый	<i>In vitro</i> : Более высокое поглощение клетками рака толстой кишки человека HCT116	[214]
Аптамер A10	PSMA рецепторы	Наночастицы PEG-полилактичная кислота/ Доксорубин	<i>In vitro</i> : Более высокая цитотоксичность в отношении клеточной линии cHSA. <i>In vivo</i> : Более высокое клеточное поглощение подкожными макроскопическими опухолями SB-HSA у мышей линии SCID/beige. Увеличение некроза в 2 раза и уменьшение на 70% макроскопических эндотелиальных клеток опухоли SB-HSA	[215]
Аптамер AS1411	Нуклеотиновые рецепторы	Наночастицы PLGA-лецитин-PEG/ Паклитаксел	<i>In vitro</i> : Повышенное клеточное поглощение, ассоциация и цитотоксичность по отношению к клеткам MCF- 7	[216]

Окончание табл. 3.

1	2	3	4	5
Аптамер XQ-2d	Рецепторы CD71 на клетках рака поджелудочной железы	Мицеллы поли(капролактон)- <i>b</i> -PEO/ Доксорубин	<i>In vitro</i> : более высокое поглощение клетками Panc-1 и улучшенное проникновение в опухоль на 3D моделях сфероидов клеток Panc-1	[217]
Аптамер AS1411	Нуклеолиновые рецепторы	Наночастицы Pluronic F127-циклодекстрин-PEG-полимолочная кислота/ Доксорубин	<i>In vivo</i> : Значительное подавление опухолевого роста клеток MCF-7 у мышей	[218]
Манноза	Маннозные рецепторы	Наночастицы альбумина/ Доксорубин	<i>In vitro</i> : Повышенная цитотоксичность в отношении клеток глиомы U87MG и усиленное поглощение клетками bEnd.3	[219]
Глутамат мочевины	Простат-специфический мембранный антиген (PSMA, рак простаты)	Гиперразветвленный полимер на основе PEG/ Доксорубин	<i>In vivo</i> : Значительное подавление роста опухоли (90%) в подкожных опухолях линии LNCaP	[220]
Ангиопеп2 (ANG)	Рецептор липопротеина низкой плотности, связанный с белком 1 (LRP1, глиома)	Мицеллы на основе олиго-(этиленгликоль) монометилового эфира и мономера третичного амина (2-(диэтиламин) этилметакрилат метакрилата / Камптотецин	<i>In vitro</i> : 18-кратное повышение цитотоксичности в отношении опухолевых клеток C6. <i>In vivo</i> : более высокая антиглиомная эффективность по сравнению со свободным Камптотецином и немодифицированными мицеллами	[221]
APT _{EDB} пептид	Дополнительный домен фибронектина В (EDB, эндотелиальные клетки неоваскуляризации глиомы, глиома)	Наночастицы PEG- <i>b</i> -полимолочная кислота/ Паклитаксел	<i>In vitro</i> : 3-кратное повышение цитотоксичности по отношению к клеткам глиомы U87MG. <i>In vivo</i> : более высокая скорость подавления роста опухоли при подкожной ксенотрансплантации опухоли U87MG	[222]

эффекта; информации о последующих фазах клинических исследований МСС-465 не удалось обнаружить. Удручающая статистика казалось бы очень перспективных средств доставки должна настораживать, однако, сегодня мы наблюдаем большой поток иммуноконъюгатов в клинических исследованиях, в том числе уже одобренных, – гемтузумаб-озогамицин (одобрен) [225], брентуксимаб-ведотин (одобрен) [226], трастузумаб-эмтанзин [227–229], инотузумаб-озогамицин [230], моксетумаб-пасудотокс (одобрен) [231], полатузумаб-ведотин (одобрен) [232], энфортумаб-ведотин [233], трастузумаб-дерукстекан (одобрен) [234], сацитузумаб-говитекан (одобрен) [200], диситамаб-ведотин (одобрен) [201] и ряд других, значительная часть из которых предназначена для терапии солидных новообразований. Такие конъюгаты можно отчасти рассматривать как простые аналоги полимерных лекарственных форм направленного действия, что не может не обнадеживать ученых, врачей и пациентов.

ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Наряду с адресными формами противоопухолевых препаратов исследователи проявляют значительный, хотя и не такой широкий, интерес к полимерным формам антибактериальных и антимикотических препаратов. С одной стороны, для антибиотиков не так остро стоит проблема неспецифической системной токсичности ввиду природы их механизмов действия, но с другой стороны – быстроразвивающаяся резистентность, в том числе пан-резистентность к современным антибиотикам, высокая смертность от бактериальных инфекций и микозов и их не сравнимая с онкологическими заболеваниями высокая распространенность толкают исследователей в сторону разработки новых лекарственных форм на основе «старых» антибиотиков.

В отличие от собственных опухолевых тканей пациента, тщательный выбор рецепторов или других мишеней для направленной доставки, в случае бактерий и грибов не так критичен ввиду значительной фенотипической антигенной разнородности тканей человека и клеточных стенок микроорганизмов. Микроорганизмы обладают рядом специфических антигенов на поверхности: различные специфические белки, полисахариды, липополисахариды, теихоевая кислота и даже сами клеточные мембраны [202]. Подобная разнородность делает возможным применение достаточно неспецифических веществ в качестве векторных лигандов, способных специфично взаимодействовать как с самим инфекционным агентом, так и с микроокружением (в случае воспаления). Таким образом, адресные лиганды могут способствовать доставке ЛВ в очаг поражения [235]. Следует подчеркнуть, помимо векторных функций, в случае применения антител, сам белок может проявлять токсичность в отношении микроорганизмов, например, активируя систему комплемента, а в случае бактериотоксических пептидов и полианионов может нарушаться целостность клеточных стенок и мембран бактерий, что также приводит к их гибели без участия антибиотиков [237, 237]. В таблице 4 представлены исследования адресных систем доставки ЛВ для терапии бактериальных инфекций.

К сожалению, подавляющее большинство работ, посвященных разработке полимерных форм антибиотиков и антимикотиков направленного действия приводят доказательства эффективности препаратов только *in vitro*, что конечно же отчасти связано со сложностью работы с моделями *in vivo* и необходимостью соблюдения специальных условий, особенно в случае патогенных резистентных штаммов. При этом стоит подчеркнуть меньшую популярность разработки адресных полимерных форм антимикробных препаратов в отличие от противоопухолевых, что связано с рядом обстоятельств: более высокие дозы антибиотиков при терапии (до 0.5–1 г в день), относи-

Таблица 4. Обзор активных стратегий нацеливания систем доставки антибиотиков на основе полимеров

Целевые объекты	Мишени	Лиганды	Антибиотики	Ссылки	Система доставки
Оболочки бактериальных клеток	Липополисахариды	Короткий пептид S-таптана	Леворофлоксацин	[238]	Липосомы
	Липополисахариды	Глюкозамид	Тетрациклин	[239]	Наночастицы диоксида кремния
	Липополисахариды	Колистин	Колистин	[240]	Поли(аргилласпартагмид-ко-аспарагиновая) кислота конъюгированная с антибиотиком
	Липополисахариды	Этаноламин, Полимиксин В	Полимиксин В, Ципрофлоксацин	[241, 242]	Поли(амидоамин) (РАММ) дендример
	Тейхоевые кислоты и липополисахариды	Полиэтиленмин	Оксацилин, Ампициллин, Амоксициллин	[243]	Разветвленный полиэтиленмин
	Тейхоевые кислоты и липополисахариды	Полиэтиленмин	Леворофлоксацин	[244]	Наночастицы мезопористого диоксида кремния
	Тейхоевые кТейхоевые кислоты и липополисахариды	Катионы фосфония	Тетрациклин	[245]	Полимерные мицеллы
	Тейхоевые кислоты и липополисахариды	Поли(амидоамин) и хитозан	Метициллин	[246]	Хитозан-поли(амидоамин) дендример
	Тейхоевые кислоты	Полиэтиленмин	Тетрациклин, Линкомицин	[247]	Нанотель (полиакриловый) Carborol Aqua SF1
	D-аланил-D-аланиновый пептид	Ванкомицин	Ванкомицин, Ципрофлоксацин	[240, 248, 249]	Мицеллы PEG-поли(капролактон). Магнитные наночастицы. Поли(аргилласпартагмид-ко-аспарагиновая) кислота
Маркеры воспаления	Мембранные белки (Протеин А стафилококка (Spa), Липопротеин (Lpp), Протеин А синегнойной палочки (Pa))	Антитела к мембранным белкам (aSpa, aLpp, aPa)	Даптомицин, Ванкомицин, Гентамицин, Цефтазидим	[250, 251]	Наноструктуры золота
	Фосфолипидные бислои	Даптомицин	Даптомицин	[252]	Липосомы
	Фосфолипидные бислои	Амфифил на основе саликальдегида	Рифампицин, Ванкомицин	[253]	Мицеллы
	Транспортный белок мочевины <i>Helicobacter pylori</i>	12-Уреидододекановая кислота	Амоксициллин	[254, 255]	Наночастицы хитозана. Полимерные наномицеллы
	ICAM-1	Антитело к ICAM-1	Ципрофлоксацин	[256]	Полимерные наночастицы
	CD44	Гиалуронан	Леворофлоксацин, Гентамицин	[257]	Наногидрогели на основе гиалуронана
	CD206	Манноза	Стрептомицин, Рифампицин	[258–260]	Липосомы функционализированные полимерами. Маннозильированные липидные наночастицы.

тельно низкая неспецифическая системная токсичность, относительная дешевизна оригинальных антибиотиков (разработка адресной полимерной формы может повысить стоимость в несколько раз). Но все же, высокая распространенность бактериальных и микотических инфекций, быстрое развитие резистентности и медленная, далеко не всегда выгодная фармацевтическим компаниям разработка и вывод на рынок новых антибиотиков и антимикотиков делают исследования в данной области чрезвычайно актуальными.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время востребованность полимерных носителей в биомедицине высока, а область их применения будет значительно расширена в будущем. Данная тенденция обусловлена развитием направлений синтетической и полимерной химии, благодаря которым возможен синтез различных блок-сополимеров и совершенствование подходов модификации поверхности полимерных носителей. Важным вектором развития также является междисциплинарный подход к разработке и применению полимерных носителей, основанный на взаимодействии химии, физики, биологии и медицины.

Поскольку многие полимеры биodeградируемы и биосовместимы, их использование является безопасным и перспективным для различных биомедицинских применений. Представленные в обзоре полимеры являются одними из наиболее перспективных и часто применяемых, что подтверждается широким спектром проводимых исследований. Однако, у каждого полимера есть свои функциональные особенности и физико-химические характеристики, которые необходимо учитывать при синтезе систем доставки ЛВ. Зная особенности каждого полимера, можно использовать наиболее подходящий для конкретной задачи, стоящей перед исследователем, что открывает неограниченные возможности и большой потенциал.

Приведенные в обзоре клинические испытания показывают, что использование полимерных носителей для доставки ЛВ позволяет улучшить эффективность и профиль безопасности препаратов. Во многих случаях это достигается также за счет модификации поверхности полимерного носителя таргетным лигандом, что обуславливает специфичное селективное накопление ЛВ в клетках-мишенях и снижает распределение ЛВ в здоровых органах и тканях. Наиболее популярна данная стратегия в терапии онкологических заболеваний. Еще одно направление – прямая конъюгация полимерных носителей с ЛВ, нашло широкое применение в области терапии антибактериальных заболеваний.

Как видно из всех представленных данных, полимерные системы доставки ЛВ широко исследуются для терапии различных заболеваний, в том числе и социально значимых. Судя по темпам роста количества новых исследований, а также доклинических и клинических исследований полимерных систем доставки, это направление является актуальным и многообещающим.

Однако, несмотря на значительный прогресс в области полимерных носителей, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с упрощением и удешевлением технологии получения полимерных форм, улучшением специфичного накопления в клетках-мишенях, оптимизацией экспериментов с моделями *in vivo* для оценки антибактериальной активности. Дальнейшие исследования в этом направлении, несомненно, будут способствовать трансляции перспективных полимерных платформ в клиническую практику и открытию новых возможностей для персонализированной медицины.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00095, <https://rscf.ru/project/24-25-00095>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kojima, H., Yoshihara, K., Sawada, T., Kondo, H., and Sako, K. (2008) Extended release of a large amount of highly water-soluble diltiazem hydrochloride by utilizing counter polymer in polyethylene oxides (PEO)/polyethylene glycol (PEG) matrix tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **70**, 556–562, doi: 10.1016/j.ejpb.2008.05.032.
2. Deshpande, A.A., Rhodes, C.T., Shah, N.H., and Malick, A.W. (1996) Controlled-Release Drug Delivery Systems for Prolonged Gastric Residence: An Overview, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **22**, 531–539, doi: 10.3109/03639049609108355.
3. Liechty, W.B., Kryscio, D.R., Slaughter, B.V., and Peppas, N.A. (2010) Polymers for Drug Delivery Systems, *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, **1**, 149–173, doi: 10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847.
4. Kianfar, E. (2021) Protein nanoparticles in drug delivery: animal protein, plant proteins and protein cages, albumin nanoparticles, *Journal of Nanobiotechnology*, **19**, 159, doi: 10.1186/s12951-021-00896-3.
5. Varanko, A., Saha, S., and Chilkoti, A. (2020) Recent trends in protein and peptide-based biomaterials for advanced drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **156**, 133–187, doi: 10.1016/j.addr.2020.08.008.
6. Bhaskar, S., and Lim, S. (2017) Engineering protein nanocages as carriers for biomedical applications, *NPG Asia materials*, **9**, e371, doi: 10.1038/am.2016.128.
7. Zinsli, L.V., Stierlin, N., Loessner, M.J., Schmelcher, M. (2020) Deimmunization of protein therapeutics - Recent advances in experimental and computational epitope prediction and deletion, *Computational and structural biotechnology journal*, **19**, 315–329, doi: 10.1016/j.csbj.2020.12.024.
8. Arun, A., Malrautu, P., Laha, A., Luo, H., and Ramakrishna, S. (2021) Collagen Nanoparticles in Drug Delivery Systems and Tissue Engineering, *Applied Sciences*, **11**, 11369, doi: 10.3390/app112311369.
9. Fayzullin, A.L., Shekhter, A.B., Istranov, L.P., Istranova, E.V., Rudenko, T.G., Guller, A.E., Aboyants, R.K., Timashev, P.S., and Butnaru, D.V. (2020) Bioresorbable collagen materials in surgery: 50 years of success, *Sechenov Medical Journal*, **11**, 59–70, doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70.
10. Lee, C.H., Singla, A., and Lee, Y. (2001) Biomedical applications of collagen, *International Journal of Pharmaceutics*, **221**, 1–22, doi: 10.1016/S0378-5173(01)00691-3.
11. Aditya, A., Kim, B., Koyani, R.D., Oropeza, B., Furth, M., Kim, J., and Kim, N.P. (2019) Kinetics of collagen microneedle drug delivery system, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **52**, 618–623, doi: 10.1016/j.jddst.2019.03.007.
12. Urello, M.A., Kiick, K.L., and Sullivan, M.O. (2024, September 20) Collagen in Gene Delivery Applications, <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/technical-documents/technical-article/materials-science-and-engineering/drug-delivery/collagen-in-gene-delivery-applications>.
13. Lee, J.H. (2018) Injectable hydrogels delivering therapeutic agents for disease treatment and tissue engineering, *Biomaterials Research*, **22**, 27, doi: 10.1186/s40824-018-0138-6.
14. Foox, M., and Zilberman, M. (2015) Drug delivery from gelatin-based systems, *Expert Opinion on Drug Delivery*, **12**, 1547–1563, doi: 10.1517/17425247.2015.1037272.

15. Milano, F., Masi, A., Madaghiele, M., Sannino, A., Salvatore, L., and Gallo, N. (2023) Current Trends in Gelatin-Based Drug Delivery Systems, *Pharmaceutics*, **15**, 1499, doi: 10.3390/pharmaceutics15051499.
16. Sleep, D. (2015) Albumin and its application in drug delivery, *Expert Opinion on Drug Delivery*, **12**, 793–812, doi: 10.1517/17425247.2015.993313.
17. Spada, A., Emami, J., Tuszynski, J. A., and Lavasanifar, A. (2021) The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery, *Molecular Pharmaceutics*, **18**, 1862–1894, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046.
18. Rahimizadeh, P., Yang, S., and Lim, S.I. (2020) Albumin: An Emerging Opportunity in Drug Delivery, *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, **25**, 985–995, doi: 10.1007/s12257-019-0512-9.
19. Wani, S.U.D., and Veerabhadrapa, G.H. (2024) Silk Fibroin Based Drug Delivery Applications: Promises and Challenges, *Current Drug Targets*, **19**, 1177–1190, doi: 10.2174/1389450119666171227205525.
20. Gou, S., Huang, Y., Sung, J., Xiao, B., and Merlin, D. (2024) Silk fibroin-based nanotherapeutics: application in the treatment of colonic diseases, *Nanomedicine*, **14**, 2373–2378, doi: 10.2217/nnm-2019-0058.
21. Gianak, O., Kyzas, G.Z., Samanidou, V.F., and Deliyanni, E.A. (2024) A Review for the Synthesis of Silk Fibroin Nanoparticles with Different Techniques and Their Ability to be Used for Drug Delivery, *Current Analytical Chemistry*, **15**, 339–348, doi: 10.2174/1573411014666180917110650.
22. Reddy, R., Jiang, Q., Aramwit, P., and Reddy, N. (2021) Litter to Leaf: The Unexplored Potential of Silk Byproducts, *Trends in Biotechnology*, **39**, 706–718, doi: 10.1016/j.tibtech.2020.11.001.
23. Jenkins, I.C., Milligan, J.J., and Chilkoti, A. (2021) Genetically Encoded Elastin-Like Polypeptides for Drug Delivery, *Advanced Healthcare Materials*, **10**, e2100209, doi: 10.1002/adhm.202100209.
24. Shi, X., Chen, D., Liu, G., Zhang, H., Wang, X., Wu, Z., Wu, Y., Yu, F., and Xu, Q. (2022) Application of Elastin-like Polypeptide in Tumor Therapy, *Cancers*, **14**, 3683, doi: 10.3390/cancers14153683.
25. Barclay, T.G., Day, C.M., Petrovsky, N., and Garg, S. (2019) Review of polysaccharide particle-based functional drug delivery, *Carbohydrate Polymers*, **221**, 94–112, doi: 10.1016/j.carbpol.2019.05.067.
26. Motiei, M., Kashanian, S., Lucia, L.A., and Khazaei, M. (2017) Intrinsic parameters for the synthesis and tuned properties of amphiphilic chitosan drug delivery nanocarriers, *Journal of Controlled Release*, **260**, 213–225, doi: 10.1016/j.jconrel.2017.06.010.
27. Kean, T., and Thanou, M. (2010) Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **62**, 3–11, doi: 10.1016/j.addr.2009.09.004.
28. Diebold, Y., Jarrín, M., Sáez, V., Carvalho, E.L.S., Orea, M., Calonge, M., Seijo, B., and Alonso, M.J. (2007) Ocular drug delivery by liposome–chitosan nanoparticle complexes (LCS-NP), *Biomaterials*, **28**, 1553–1564, doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.028.
29. Román-Doval, R., Torres-Arellanes, S.P., Tenorio-Barajas, A.Y., Gómez-Sánchez, A., and Valencia-Lazcano, A.A. (2023) Chitosan: Properties and Its Application in Agriculture in Context of Molecular Weight, *Polymers*, **15**, 2867, doi: 10.3390/polym15132867.
30. Herdiana, Y., Wathoni, N., Shamsuddin, S., and Muchtaridi, M. (2022) Drug release study of the chitosan-based nanoparticles, *Heliyon*, **8**, e08674, doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08674.
31. Sreekumar, S., Goycoolea, F.M., Moerschbacher, B.M., and Rivera-Rodriguez, G.R. (2018) Parameters influencing the size of chitosan-TPP nano- and microparticles, *Scientific Reports*, **8**, 4695, doi: 10.1038/s41598-018-23064-4.

32. Kim, S. (2018) Competitive Biological Activities of Chitosan and Its Derivatives: Antimicrobial, Antioxidant, Anticancer, and Anti-Inflammatory Activities, *International Journal of Polymer Science*, **2018**, 1–13, doi: 10.1155/2018/1708172.
33. Fang, Z., Cong, W., Zhou, H., Zhang, J., and Wang, M. (2024) Biological activities, mechanisms and applications of chitoooligosaccharides in the food industry, *Journal of Functional Foods*, **116**, 106219, doi: 10.1016/j.jff.2024.106219.
34. Matica, M.A., Aachmann, F.L., Tøndervik, A., Sletta, H., and Ostafe, V. (2019) Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action, *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 5889, doi: 10.3390/ijms20235889.
35. Fornasari, B.E., Carta, G., Gambarotta, G., and Raimondo, S. (2020) Natural-Based Biomaterials for Peripheral Nerve Injury Repair, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8**, 554257, doi: 10.3389/fbioe.2020.554257.
36. Shive, M.S., Stanish, W.D., McCormack, R., Forriol, F., Mohtadi, N., Pelet, S., Desnoyers, J., Méthot, S., Vehik, K., Restrepo, A. (2015) BST-CarGel® Treatment Maintains Cartilage Repair Superiority over Microfracture at 5 Years in a Multicenter Randomized Controlled Trial, *Cartilage*, **6**, doi: 10.1177/1947603514562064.
37. Sridharan, B., Sharma, B., and Detamore, M.S. (2016) A Road Map to Commercialization of Cartilage Therapy in the United States of America, *Tissue Engineering. Part B, Reviews*, **22**, 15–33, doi: 10.1089/ten.TEB.2015.0147.
38. Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Raziyeva, K., Tabyldiyeva, L., Berikova, K., Zhumagul, D., Temirkhanova, K., and Saparov, A. (2023) Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Regeneration, *Pharmaceutics*, **15**, 807, doi: 10.3390/pharmaceutics15030807.
39. Kou, S.G., Peters, L.M., and Mucalo, M.R. (2021) Chitosan: A review of sources and preparation methods, *International Journal of Biological Macromolecules*, **169**, 85–94, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.005.
40. Das, A., Ghosh, S., and Pramanik, N. (2024) Chitosan biopolymer and its composites: Processing, properties and applications- A comprehensive review, *Hybrid Advances*, **6**, 100265, doi: 10.1016/j.hybadv.2024.100265.
41. Hahn, T.A., Tafi, E., Paul, A., Salvia, R., Falabella, P., and Zibek, S. (2020) Current state of chitin purification and chitosan production from insects, *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, doi: 10.1002/jctb.6533.
42. Pellis, A., Guebitz, G.M., and Nyanhongo, G.S. (2022) Chitosan: Sources, Processing and Modification Techniques, *Gels (Basel, Switzerland)*, **8**, 393, doi: 10.3390/gels8070393.
43. Jain, D., and Bar-Shalom, D. (2014) Alginate drug delivery systems: application in context of pharmaceutical and biomedical research, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **40**, 1576–1584, doi: 10.3109/03639045.2014.917657.
44. Lee, K.Y., and Mooney, D.J. (2012) Alginate: Properties and biomedical applications, *Progress in Polymer Science*, **37**, 106–126, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.
45. George, M., and Abraham, T.E. (2006) Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan — a review, *Journal of Controlled Release*, **114**, 1–14, doi: 10.1016/j.jconrel.2006.04.017.
46. Chen, S.-C., Wu, Y.-C., Mi, F.-L., Lin, Y.-H., Yu, L.-C., and Sung, H.-W. (2004) A novel pH-sensitive hydrogel composed of *N,O*-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery, *Journal of Controlled Release*, **96**, 285–300, doi: 10.1016/j.jconrel.2004.02.002.
47. Hariyadi, D.M., and Islam, N. (2020) Current Status of Alginate in Drug Delivery, *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, **2020**, 8886095, doi: 10.1155/2020/8886095.
48. Szekalska, M., Puciłowska, A., Szymańska, E., Ciosek, P., and Winnicka, K. (2016) Alginate: Current Use and Future Perspectives in Pharmaceutical and Biomedical Applications, *International Journal of Polymer Science*, **2016**, doi: 10.1155/2016/7697031.

49. Pacheco-Quito, E.-M., Ruiz-Caro, R., and Veiga, M.-D. (2020) Carrageenan: Drug Delivery Systems and Other Biomedical Applications, *Marine Drugs*, **18**, 583, doi: 10.3390/md18110583.
50. Campo, V.L., Kawano, D.F., Silva, D.B. da, and Carvalho, I. (2009) Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis – A review, *Carbohydrate Polymers*, **77**, 167–180, doi: 10.1016/j.carbpol.2009.01.020.
51. Li, L., Ni, R., Shao, Y., and Mao, S. (2014) Carrageenan and its applications in drug delivery, *Carbohydrate Polymers*, **103**, 1–11, doi: 10.1016/j.carbpol.2013.12.008.
52. Zinderman, C.E., Landow, L., and Wise, R.P. (2006) Anaphylactoid reactions to Dextran 40 and 70: Reports to the United States Food and Drug Administration, 1969 to 2004, *Journal of Vascular Surgery*, **43**, 1004–1009, doi: 10.1016/j.jvs.2006.01.006.
53. Hu, Q., Lu, Y., and Luo, Y. (2021) Recent advances in dextran-based drug delivery systems: From fabrication strategies to applications, *Carbohydrate Polymers*, **264**, 117999, doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117999.
54. Jacob, S., and Nair, A.B. (2018) Cyclodextrin complexes: Perspective from drug delivery and formulation, *Drug Development Research*, **79**, 201–217, doi: 10.1002/ddr.21452.
55. Widjaja, L.K., Bora, M., Chan, P.N. P.H., Lipik, V., Wong, T.T.L., and Venkatraman, S. S. (2014) Hyaluronic acid-based nanocomposite hydrogels for ocular drug delivery applications, *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, **102**, 3056–3065, doi: 10.1002/jbm.a.34976.
56. Kim, Y.-J., Chae, S. Y., Jin, C.-H., Sivasubramanian, M., Son, S., Choi, K.Y., Jo, D.-G., Kim, K., Chan Kwon, I., Lee, K.C., and Park, J.H. (2010) Ionic complex systems based on hyaluronic acid and PEGylated TNF-related apoptosis-inducing ligand for treatment of rheumatoid arthritis, *Biomaterials*, **31**, 9057–9064, doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.015.
57. Yoon, H.Y., Koo, H., Choi, K.Y., Chan Kwon, I., Choi, K., Park, J.H., and Kim, K. (2013) Photo-crosslinked hyaluronic acid nanoparticles with improved stability for *in vivo* tumor-targeted drug delivery, *Biomaterials*, **34**, 5273–5280, doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.050.
58. Jong, A., Wu, C.-H., Gonzales-Gomez, I., Kwon-Chung, K.J., Chang, Y.C., Tseng, H.-K., Cho, W.-L., and Huang, S.-H. (2012) Hyaluronic Acid Receptor CD44 Deficiency Is Associated with Decreased *Cryptococcus neoformans* Brain Infection*, *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 15298–15306, doi: 10.1074/jbc.M112.353375.
59. Huang, G., and Huang, H. (2018) Application of hyaluronic acid as carriers in drug delivery, *Drug Delivery*, **25**, 766–772, doi: 10.1080/10717544.2018.1450910.
60. Huang, G., and Huang, H. (2018) Hyaluronic acid-based biopharmaceutical delivery and tumor-targeted drug delivery system, *Journal of Controlled Release*, **278**, 122–126, doi: 10.1016/j.jconrel.2018.04.015.
61. Das, M., Lalsangi, S., Santra, S., and Banerjee, R. (2024) Nanocellulose as a carrier for improved drug delivery: Progresses and innovation, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **97**, 105743, doi: 10.1016/j.jddst.2024.105743.
62. Seddiqi, H., Oliaei, E., Honarkar, H., Jin, J., Geonzon, L.C., Bacabac, R.G., and Klein-Nulend, J. (2021) Cellulose and its derivatives: towards biomedical applications, *Cellulose*, **28**, 1893–1931, doi: 10.1007/s10570-020-03674-w.
63. Sokol, M.B., Faustova, M.R., Nikolskaya, E.D., Zhunina, O.A., Fomicheva, M.V., Petrov, R.V., and Yabbarov, N.G. (2020) Cellular internalization of targeted and non-targeted delivery systems for contrast agents based on polyamidoamine dendrimers, *Russian Chemical Bulletin*, **69**, 793–803, doi: 10.1007/s11172-020-2835-2.
64. Morokov, E., Yabbarov, N., Sedush, N., Bogachenkov, A., Malykhin, A., Demina, V., Azarkevich, P., Nikolskaya, E., Chirkina, M., and Sokol, M. (2023) Observation of discrepancy between the degradation of polymer scaffolds *in vitro* and *in vivo* according to high-resolution ultrasound technique, *European Polymer Journal*, **195**, 112248, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2023.112248.

65. Tereshchenko, O.G., Nikolskaya, E.D., Zhunina, O.A., Zavarzina, V.V., Yabbarov, N.G., Fomicheva, M.V., Zubkov, E.V., Sokol, M.B., Gukasova, N.V., and Severin, E.S. (2018) Formulation of perspective hepatoprotector polymeric forms based on silybin and ursodeoxycholic acid, *Russian Chemical Bulletin*, **67**, 2290–2296, doi: 10.1007/s11172-018-2372-4.
66. Palamarchuk, K.V., Borodina, T.N., Kostenko, A.V., Chesnokov, Y.M., Kamyshinsky, R.A., Palamarchuk, N.P., Yudina, E.B., Nikolskaya, E.D., Yabbarov, N.G., Mollaeva, M.R., and Bukreeva, T.V. (2022) Development of Submicrocapsules Based on Co-Assembled Like-Charged Silica Nanoparticles and Detonation Nanodiamonds and Polyelectrolyte Layers, *Pharmaceutics*, **14**, 575, doi: 10.3390/pharmaceutics14030575.
67. Mollaeva, M.R., Nikolskaya, E., Beganovskaya, V., Sokol, M., Chirkina, M., Obydenyi, S., Belykh, D., Startseva, O., Mollaev, M.D., and Yabbarov, N. (2021) Oxidative Damage Induced by Phototoxic Pheophorbide a 17-Diethylene Glycol Ester Encapsulated in PLGA Nanoparticles, *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, **10**, 1985, doi: 10.3390/antiox10121985.
68. Faustova, M., Nikolskaya, E., Sokol, M., Zabolotsky, A., Mollaev, M., Zhunina, O., Fomicheva, M., Lobanov, A., Severin, E., and Yabbarov, N. (2019) High-effective reactive oxygen species inducer based on Mn-tetraphenylporphyrin loaded PLGA nanoparticles in binary catalyst therapy, *Free Radical Biology & Medicine*, **143**, 522–533, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.008.
69. Ray, J.A., Doddi, N., Regula, D., Williams, J.A., and Melveger, A. (1981) Polydioxanone (PDS), a novel monofilament synthetic absorbable suture, *Surgery, gynecology & obstetrics*, **153**, 497–507.
70. Ahlinder, A., Fuoco, T., and Finne-Wistrand, A. (2018) Medical grade polylactide, copolyesters and polydioxanone: Rheological properties and melt stability, *Polymer Testing*, **72**, 214–222, doi: 10.1016/j.polymertesting.2018.10.007.
71. Bezrouk, A., Hosszu, T., Hromadko, L., Olmrova Zmrhalova, Z., Kopecek, M., Smutny, M., Selke Krulichova, I., Macak, J.M., and Kremlacek, J. (2020) Mechanical properties of a biodegradable self-expandable polydioxanone monofilament stent: In vitro force relaxation and its clinical relevance, *PLoS ONE*, **15**, e0235842, doi: 10.1371/journal.pone.0235842.
72. Christen, M.-O., and Vercesi, F. (2020) Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **13**, 31–48, doi: 10.2147/CCID.S229054.
73. Yadav, D., and Dewangan, H.K. (2021) PEGYLATION: an important approach for novel drug delivery system, *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*, **32**, 266–280, doi: 10.1080/09205063.2020.1825304.
74. Sanchez Armengol, E., Unterweger, A., and Laffleur, F. (2022) PEGylated drug delivery systems in the pharmaceutical field: past, present and future perspective, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **48**, 129–139, doi: 10.1080/03639045.2022.2101062.
75. Ebrahimi, H., Najafi, F., Shahabad, I., and Garmabi, H. (2015) A response surface study on microstructure and mechanical properties of poly(lactic acid)/ thermoplastic starch/nanoclay nanocomposites, *Journal of Composite Materials*, **50**, doi: 10.1177/0021998315573560.
76. Batrakova, E.V., and Kabanov, A.V. (2008) Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers, *Journal of Controlled Release*, **130**, 98–106, doi: 10.1016/j.jconrel.2008.04.013.
77. Shriky, B., Vigato, A.A., Sepulveda, A.F., Machado, I.P., and de Araujo, D.R. (2023) Poloxamer-based nanogels as delivery systems: how structural requirements can drive their biological performance?, *Biophysical Reviews*, **15**, 475–496, doi: 10.1007/s12551-023-01093-2.
78. Xu, H., Yang, P., Ma, H., Yin, W., Wu, X., Wang, H., Xu, D., and Zhang, X. (2016) Amphiphilic block copolymers-based mixed micelles for noninvasive drug delivery, *Drug Delivery*, **23**, 3063–3071, doi: 10.3109/10717544.2016.1149743.

79. Tanbour, R., Martins, A.M., Pitt, W.G., and Husseini, G.A. (2016) Drug Delivery Systems Based on Polymeric Micelles and Ultrasound: A Review, *Current Pharmaceutical Design*, **22**, 2796–2807, doi: 10.2174/1381612822666160217125215.
80. Chakrabarti, C., Khan Pathan, S., Deep Punetha, V., and Pillai, S.A. (2022) Interaction of Tetronics® micelles with stimuli and additives and a commanding aspect towards drug delivery: An overview, *Journal of Molecular Liquids*, **366**, 120289, doi: 10.1016/j.molliq.2022.120289.
81. Pandit, N., Trygstad, T., Croy, S., Bohorquez, M., and Koch, C. (2000) Effect of Salts on the Micellization, Clouding, and Solubilization Behavior of Pluronic F127 Solutions, *Journal of Colloid and Interface Science*, **222**, 213–220, doi: 10.1006/jcis.1999.6628.
82. Mata, J.P., Majhi, P.R., Guo, C., Liu, H.Z., and Bahadur, P. (2005) Concentration, temperature, and salt-induced micellization of a triblock copolymer Pluronic L64 in aqueous media, *Journal of Colloid and Interface Science*, **292**, 548–556, doi: 10.1016/j.jcis.2005.06.013.
83. Sabard, M., Gouanvé, F., Espuche, E., Fulchiron, R., Fillot, L.-A., and Trouillet-Fonti, L. (2014) Erasure of the processing effects in polyamide 6 based cast films by the introduction of montmorillonite: Effect on water and oxygen transport properties, *Journal of Membrane Science*, **456**, 11–20, doi: 10.1016/j.memsci.2014.01.018.
84. Boddu, S.H.S., Bhagav, P., Karla, P.K., Jacob, S., Adatiya, M.D., Dhameliya, T.M., Ranch, K.M., and Tiwari, A.K. (2021) Polyamide/Poly(Amino Acid) Polymers for Drug Delivery, *Journal of Functional Biomaterials*, **12**, 58, doi: 10.3390/jfb12040058.
85. Brenza, T.M., Schlichtmann, B.W., Bhargavan, B., Vela Ramirez, J.E., Nelson, R.D., Panthani, M. G., McMillan, J. M., Kalyanaraman, B., Gendelman, H. E., Anantharam, V., Kanthasamy, A.G., Mallapragada, S.K., Narasimhan, B., and Kanmogne, G.D. (2018) Biodegradable poly-anhydride-based nanomedicines for blood to brain drug delivery, *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, **106**, 2881–2890, doi: 10.1002/jbm.a.36477.
86. Steinbach, T., and Wurm, F.R. (2015) Poly(phosphoester)s: A New Platform for Degradable Polymers, *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, **54**, 6098–6108, doi: 10.1002/anie.201500147.
87. Teasdale, I., and Brüggemann, O. (2014) Polyphosphazenes for Medical Applications, Smithers Rapra Technology, Shawbury.
88. Bertrand, O., and Gohy, J.-F. (2016) Photo-responsive polymers: synthesis and applications, *Polymer Chemistry*, **8**, 52–73, doi: 10.1039/C6PY01082B.
89. Binauld, S., and Stenzel, M.H. (2013) Acid-degradable polymers for drug delivery: a decade of innovation, *Chemical Communications*, **49**, 2082–2102, doi: 10.1039/C2CC36589H.
90. Hoogenboom, R. (2014) Temperature-responsive polymers: properties, synthesis and applications, in *Smart Polymers and their Applications*, (Aguilar, M. R., and San Román, J., Eds.), pp 15–44, Woodhead Publishing, doi: 10.1533/9780857097026.1.15.
91. Iturmendi, A., Monkowius, U., and Teasdale, I. (2017) Oxidation Responsive Polymers with a Triggered Degradation via Arylboronate Self-Immolative Motifs on a Polyphosphazene Backbone, *ACS Macro Letters*, **6**, 150–154, doi: 10.1021/acsmacrolett.7b00015.
92. Thévenot, J., Oliveira, H., Sandre, O., and Lecommandoux, S. (2013) Magnetic responsive polymer composite materials, *Chemical Society Reviews*, **42**, 7099–7116, doi: 10.1039/C3CS60058K.
93. Hu, J., and Liu, S. (2010) Responsive Polymers for Detection and Sensing Applications: Current Status and Future Developments, *Macromolecules*, **43**, 8315–8330, doi: 10.1021/ma1005815.
94. Middleton, J.C., and Tipton, A.J. (2000) Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, *Biomaterials*, **21**, 2335–2346, doi: 10.1016/S0142-9612(00)00101-0.
95. Rasal, R.M., Janorkar, A.V., and Hirt, D.E. (2010) Poly(lactic acid) modifications, *Progress in Polymer Science*, **35**, 338–356, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2009.12.003.

96. Gostev, A.A., Karpenko, A.A., and Laktionov, P.P. (2018) Polyurethanes in cardiovascular prosthetics, *Polymer Bulletin*, **75**, 4311–4325, doi: 10.1007/s00289-017-2266-x.
97. Sartori, S., Chiono, V., Tonda-Turo, C., Mattu, C., and Gianluca, C. (2014) Biomimetic polyurethanes in nano and regenerative medicine, *Journal of Materials Chemistry B*, **2**, 5128–5144, doi: 10.1039/C4TB00525B.
98. Diaz del Consuelo, I., Falson, F., Guy, R.H., and Jacques, Y. (2007) Ex vivo evaluation of bioadhesive films for buccal delivery of fentanyl, *Journal of Controlled Release*, **122**, 135–140, doi: 10.1016/j.jconrel.2007.05.017.
99. Rasekh, M., Karavasili, C., Soong, Y.L., Bouropoulos, N., Morris, M., Armitage, D., Li, X., Fatouros, D.G., and Ahmad, Z. (2014) Electrospun PVP–indomethacin constituents for transdermal dressings and drug delivery devices, *International Journal of Pharmaceutics*, **473**, 95–104, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.06.059.
100. Martins, R.M., Pereira, S.V., Siqueira, S., Salomão, W.F., and Freitas, L.A.P. (2013) Curcuminoid content and antioxidant activity in spray dried microparticles containing turmeric extract, *Food Research International*, **50**, 657–663, doi: 10.1016/j.foodres.2011.06.030.
101. Prosapio, V., De Marco, I., and Reverchon, E. (2016) PVP/corticosteroid microspheres produced by supercritical antisolvent coprecipitation, *Chemical Engineering Journal*, **292**, 264–275, doi: 10.1016/j.ccej.2016.02.041.
102. Wu, K., Li, J., Wang, W., and Winstead, D.A. (2009) Formation and characterization of solid dispersions of piroxicam and polyvinylpyrrolidone using spray drying and precipitation with compressed antisolvent, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **98**, 2422–2431, doi: 10.1002/jps.21598.
103. Ajji, Z., Maarouf, M., Khattab, A., and Ghazal, H. (2020) Synthesis of pH-responsive hydrogel based on PVP grafted with crotonic acid for controlled drug delivery, *Radiation Physics and Chemistry*, **170**, 108612, doi: 10.1016/j.radphyschem.2019.108612.
104. Perioli, L., Ambrogi, V., Angelici, F., Ricci, M., Giovagnoli, S., Capuccella, M., and Rossi, C. (2004) Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen, *Journal of Controlled Release*, **99**, 73–82, doi: 10.1016/j.jconrel.2004.06.005.
105. Sriyanti, I., Edikresnha, D., Munir, M.M., Rachmawati, H., and Khairurrijal, K. (2017) Electrospun Polyvinylpyrrolidone (PVP) Nanofiber Mats Loaded by Garcinia mangostana L. Extracts, *Materials Science Forum*, **880**, 11–14, doi: 10.4028/www.scientific.net/MSF.880.11.
106. Shaibie, N.A., Ramli, N.A., Mohammad Faizal, N.D.F., Srichana, T., and Mohd Amin, M.C.I. (2023) Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Polymers: Recent Overview for the Development of Temperature-Responsive Drug Delivery and Biomedical Applications, *Macromolecular Chemistry and Physics*, **224**, 2300157, doi: 10.1002/macp.202300157.
107. Podewitz, M., Wang, Y., Quoika, P. K., Loeffler, J. R., Schauerperl, M., and Liedl, K. R. (2019) Coil–Globule Transition Thermodynamics of Poly(N-isopropylacrylamide), *The Journal of Physical Chemistry B*, **123**, 8838–8847, doi: 10.1021/acs.jpcc.9b06125.
108. Wu, C., and Wang, X. (1998) Globule-to-Coil Transition of a Single Homopolymer Chain in Solution, *Physical Review Letters*, **80**, 4092–4094, doi: 10.1103/PhysRevLett.80.4092.
109. Lima, L.H., Morales, Y., and Cabral, T. (2016) Poly-N-isopropylacrylamide (pNIPAM): a reversible bioadhesive for sclerotomy closure, *International Journal of Retina and Vitreous*, **2**, 23, doi: 10.1186/s40942-016-0048-5.
110. Tomalia, D.A., Hedstrand, D.M., and Ferritto, M.S. (1991) Comb-burst dendrimer topology: new macromolecular architecture derived from dendritic grafting, *Macromolecules*, **24**, 1435–1438, doi: 10.1021/ma00006a039.
111. Abbasi, E., Aval, S.F., Akbarzadeh, A., Milani, M., Nasrabadi, H.T., Joo, S.W., Hanifehpour, Y., Nejati-Koshki, K., and Pashaei-Asl, R. (2014) Dendrimers: synthesis, applications, and properties, *Nanoscale Research Letters*, **9**, 247, doi: 10.1186/1556-276X-9-247.

112. Buhleier, E., Wehner, W., and Vögtle, F. (2002) “Cascade”- and “Nonskid-Chain-like” Syntheses of Molecular Cavity Topologies, *Synthesis*, **1978**, 155–158, doi: 10.1055/s-1978-24702.
113. Tomalia, D.A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., Roeck, J., Ryder, J., and Smith, P. (1985) A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules, *Polymer Journal*, **17**, 117–132, doi: 10.1295/polymj.17.117.
114. Launay, N., Caminade, A., Lahana, R., and Majoral, J. (1994) A General Synthetic Strategy for Neutral Phosphorus-Containing Dendrimers, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **33**, 1589–1592, doi: 10.1002/anie.199415891.
115. Berg, van den, E.M.M., and Meijer, E.W. (1993) Poly(propyleneimine) dendrimers: large-scale synthesis via heterogeneously catalyzed hydrogenation, *Angewandte Chemie – International Edition*, **32**, 1308–1311, doi: 10.1002/anie.199313081.
116. Wang, J., Li, B., Qiu, L., Qiao, X., and Yang, H. (2022) Dendrimer-based drug delivery systems: history, challenges, and latest developments, *Journal of Biological Engineering*, **16**, 18, doi: 10.1186/s13036-022-00298-5.
117. Yabbarov, N.G., Nikolskaya, E.D., Zhunina, O.A., Kondrasheva, I.G., Zamulaeva, I.A., and Severin, E.S. (2017) Polyamidoamine dendrimers with different surface charge as carriers in anticancer drug delivery, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **43**, 155–162, doi: 10.1134/S1068162017020182.
118. Yabbarov, N., Nikolskaya, E., Sokol, M., Mollaeva, M., Chirkina, M., Seregina, I., Gulyaev, M., Pirogov, Y., and Petrov, R. (2022) Synergetic Enhancement of Tumor Double-Targeted MRI Nano-Probe, *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 3119, doi: 10.3390/ijms23063119.
119. Gradova, M.A., Gradov, O.V., Lobanov, A.V., Bychkova, A.V., Nikolskaya, E.D., Yabbarov, N.G., Mollaeva, M.R., Egorov, A.E., Kostyukov, A.A., Kuzmin, V.A., Khudyaeva, I.S., and Belykh, D.V. (2022) Characterization of a Novel Amphiphilic Cationic Chlorin Photosensitizer for Photodynamic Applications, *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 345, doi: 10.3390/ijms24010345.
120. Nikolskaya, E.D., Faustova, M.R., Mollaev, M.D., Zhunina, O.A., Sokol, M.B., Yabbarov, N.G., Gukasova, N.V., Lobanov, A.V., Shvets, V.I., and Severin, E.S. (2018) Development of a polymer system for the delivery of daunorubicin to tumor cells to overcome drug resistance, *Russian Chemical Bulletin*, **67**, 747–756, doi: 10.1007/s11172-018-2132-5.
121. Nikolskaya, E.D., Zhunina, O.A., Yabbarov, N.G., Tereshchenko, O.G., Godovanny, A.V., Gukasova, N.V., and Severin, E.S. (2017) The docetaxel polymeric form and its antitumor activity, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **43**, 278–285, doi: 10.1134/S1068162017030116.
122. Sung, Y.K., and Kim, S.W. (2020) Recent advances in polymeric drug delivery systems, *Biomaterials Research*, **24**, 12, doi: 10.1186/s40824-020-00190-7.
123. Gillella, S., Divyanjali, M., Rishitha, Amzad, Sk., UshaKiran Reddy, T., Girish, C. Apparao, Ch. (2024) Polymeric nanoparticles – a review, *Journal of Innovations in Applied Pharmaceutical Science (JIAPS)*, **9**, 25–31, doi: 10.37022/jiaps.v9i1.575.
124. Faustova, M.R., Nikolskaya, E.D., Zhunina, O.A., Mollaev, M.D., Yabbarov, N.G., Lobanov, A.V., Melnikov, M.Ya., and Severin, E.S. (2018) Polymer nanoparticles loaded with FeCl₄-tetraphenylporphyrin for binary catalytic therapy of neoplasms, *Russian Chemical Bulletin*, **67**, 359–365, doi: 10.1007/s11172-018-2081-z.
125. Faustova, M.R., Nikolskaya, E.D., Mollaev, M.D., Sokol, M.B., Zabolotsky, A.I., Zhunina, O.A., Fomicheva, M.V., Schvets, V.I., Lobanov, A.V., and Yabbarov, N.G. (2019) Polymer particles containing Fe-based metalloporphyrin as a highly efficient stimulator of reactive oxygen species formation in vitro and in vivo, *Russian Chemical Bulletin*, **68**, 2216–2224, doi: 10.1007/s11172-019-2690-1.
126. Zielińska, A., Carreiró, F., Oliveira, A. M., Neves, A., Pires, B., Venkatesh, D.N., Durazzo, A., Lucarini, M., Eder, P., Silva, A.M., Santini, A., and Souto, E.B. (2020) Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology, *Molecules*, **25**, 3731, doi: 10.3390/molecules25163731.

127. Haryadi, B.M., Hafner, D., Amin, I., Schubel, R., Jordan, R., Winter, G., and Engert, J. (2019) Nonspherical Nanoparticle Shape Stability Is Affected by Complex Manufacturing Aspects: Its Implications for Drug Delivery and Targeting, *Advanced Healthcare Materials*, **8**, e1900352, doi: 10.1002/adhm.201900352.
128. Yu, B., Cong, H., Peng, Q., Gu, C., Tang, Q., Xu, X., Tian, C., and Zhai, F. (2018) Current status and future developments in preparation and application of nonspherical polymer particles, *Advances in Colloid and Interface Science*, **256**, 126–151, doi: 10.1016/j.cis.2018.04.010.
129. Sokol, M.B., Chirkina, M.V., Yabbarov, N.G., Mollaeva, M.R., Podrugina, T.A., Pavlova, A.S., Temnov, V.V., Hathout, R.M., Metwally, A.A., and Nikolskaya, E.D. (2022) Structural Optimization of Platinum Drugs to Improve the Drug-Loading and Antitumor Efficacy of PLGA Nanoparticles, *Pharmaceutics*, **14**, 2333, doi: 10.3390/pharmaceutics14112333.
130. Sokol, M., Gulyaev, I., Mollaeva, M., Kuznetsov, S., Zenin, V., Klimentenko, M., Yabbarov, N., Chirkina, M., and Nikolskaya, E. (2023) Box-Behnken assisted development and validation of high-performance liquid chromatography method for the simultaneous determination of doxorubicin and vorinostat in polymeric nanoparticles, *Journal of Separation Science*, **46**, e2200731, doi: 10.1002/jssc.202200731.
131. Zhang, Y., Huang, Y., and Li, S. (2014) Polymeric Micelles: Nanocarriers for Cancer-Targeted Drug Delivery, *AAPS PharmSciTech*, **15**, 862–871, doi: 10.1208/s12249-014-0113-z.
132. Zarrintaj, P., Ramsey, J.D., Samadi, A., Atoufi, Z., Yazdi, M.K., Ganjali, M.R., Amirabad, L.M., Zangene, E., Farokhi, M., Formela, K., Saeb, M.R., Mozafari, M., and Thomas, S. (2020) Poloxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications, *Acta Biomaterialia*, **110**, 37–67, doi: 10.1016/j.actbio.2020.04.028.
133. Cabral, H., Miyata, K., Osada, K., and Kataoka, K. (2018) Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications, *Chemical Reviews*, **118**, 6844–6892, doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00199.
134. Skatrud, P.L. (2002) The impact of multiple drug resistance (MDR) proteins on chemotherapy and drug discovery, *Progress in Drug Research. Fortschritte Der Arzneimittelforschung. Progres Des Recherches Pharmaceutiques*, **58**, 99–131, doi: 10.1007/978-3-0348-8183-8_3.
135. Dai, X., and Tan, C. (2015) Combination of microRNA therapeutics with small-molecule anti-cancer drugs: Mechanism of action and co-delivery nanocarriers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **81**, 184–197, doi: 10.1016/j.addr.2014.09.010.
136. Teo, P.Y., Cheng, W., Hedrick, J.L., and Yang, Y.Y. (2016) Co-delivery of drugs and plasmid DNA for cancer therapy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **98**, 41–63, doi: 10.1016/j.addr.2015.10.014.
137. Navarro, G., Pan, J., and Torchilin, V.P. (2015) Micelle-like Nanoparticles as Carriers for DNA and siRNA, *Molecular Pharmaceutics*, **12**, 301–313, doi: 10.1021/mp5007213.
138. Alinejad, V., Hossein Somi, M., Baradaran, B., Akbarzadeh, P., Atyabi, F., Kazerooni, H., Samadi Kafil, H., Aghebati Maleki, L., Siah Mansouri, H., and Yousefi, M. (2016) Co-delivery of IL17RB siRNA and doxorubicin by chitosan-based nanoparticles for enhanced anti-cancer efficacy in breast cancer cells, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **83**, 229–240, doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.037.
139. Wei, W., Lv, P.-P., Chen, X.-M., Yue, Z.-G., Fu, Q., Liu, S.-Y., Yue, H., and Ma, G.-H. (2013) Codelivery of mTERT siRNA and paclitaxel by chitosan-based nanoparticles promoted synergistic tumor suppression, *Biomaterials*, **34**, 3912–3923, doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.02.030.
140. Discher, B.M., Won, Y.Y., Ege, D.S., Lee, J.C., Bates, F.S., Discher, D.E., and Hammer, D.A. (1999) Polymersomes: tough vesicles made from diblock copolymers, *Science (New York, N.Y.)*, **284**, 1143–1146, doi: 10.1126/science.284.5417.1143.
141. Lee, J.S., and Feijen, J. (2012) Polymersomes for drug delivery: Design, formation and characterization, *Journal of Controlled Release*, **161**, 473–483, doi: 10.1016/j.jconrel.2011.10.005.

142. Lefley, J., Waldron, C., and Becer, C.R. (2020) Macromolecular design and preparation of polymersomes, *Polymer Chemistry*, **11**, 7124–7136, doi: 10.1039/D0PY01247E.
143. Zhang, L., and Eisenberg, A. (1995) Multiple Morphologies of “Crew-Cut” Aggregates of Polystyrene-*b*-poly(acrylic acid) Block Copolymers, *Science (New York, N.Y.)*, **268**, 1728–1731, doi: 10.1126/science.268.5218.1728.
144. Mai, Y., and Eisenberg, A. (2012) Self-assembly of block copolymers, *Chemical Society Reviews*, **41**, 5969–5985, doi: 10.1039/C2CS35115C.
145. Leong, J., Teo, J.Y., Aakalu, V.K., Yang, Y.Y., and Kong, H. (2018) Engineering Polymersomes for Diagnostics and Therapy, *Advanced Healthcare Materials*, **7**, e1701276, doi: 10.1002/adhm.201701276.
146. Matoori, S., and Leroux, J.-C. (2020) Twenty-five years of polymersomes: lost in translation?, *Materials Horizons*, **7**, 1297–1309, doi: 10.1039/C9MH01669D.
147. Fréchet, J.M. (1994) Functional polymers and dendrimers: reactivity, molecular architecture, and interfacial energy, *Science (New York, N.Y.)*, **263**, 1710–1715, doi: 10.1126/science.8134834.
148. Kesharwani, P., Jain, K., and Jain, N.K. (2014) Dendrimer as nanocarrier for drug delivery, *Progress in Polymer Science*, **39**, 268–307, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2013.07.005.
149. Chis, A.A., Dobrea, C., Morgovan, C., Arseniu, A.M., Rus, L.L., Butuca, A., Juncan, A.M., Totan, M., Vonica-Tincu, A.L., Cormos, G., Muntean, A.C., Muresan, M.L., Gligor, F.G., and Frum, A. (2020) Applications and Limitations of Dendrimers in Biomedicine, *Molecules*, **25**, 3982, doi: 10.3390/molecules25173982.
150. Gupta, V., and Nayak, S.K. (2015) Dendrimers: a Review on Synthetic Approaches, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **5**, 117–122, doi: 10.7324/JAPS.2015.50321.
151. Milhem, O.M., Myles, C., McKeown, N.B., Attwood, D., and D’Emanuele, A. (2000) Poly-amidoamine Starburst dendrimers as solubility enhancers, *International Journal of Pharmaceutics*, **197**, 239–241, doi: 10.1016/s0378-5173(99)00463-9.
152. Surekha, B., Kommana, N.S., Dubey, S.K., Kumar, A.V.P., Shukla, R., and Kesharwani, P. (2021) PAMAM dendrimer as a talented multifunctional biomimetic nanocarrier for cancer diagnosis and therapy, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **204**, 111837, doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111837.
153. Kannan, R.M., Nance, E., Kannan, S., and Tomalia, D.A. (2014) Emerging concepts in dendrimer-based nanomedicine: from design principles to clinical applications, *Journal of Internal Medicine*, **276**, 579–617, doi: 10.1111/joim.12280.
154. Kesharwani, P., Banerjee, S., Gupta, U., Mohd Amin, M.C.I., Padhye, S., Sarkar, F.H., and Iyer, A.K. (2015) PAMAM dendrimers as promising nanocarriers for RNAi therapeutics, *Materials Today*, **18**, 565–572, doi: 10.1016/j.mattod.2015.06.003.
155. Sultana, F., Manirujjaman, Imran-Ul-Haque, M., Arafat, M., and Sharmin, S. (2013) An Overview of Nanogel Drug Delivery System, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **3**, S95–S105, doi: 10.7324/JAPS.2013.38.S15.
156. Zhao, Q., Zhang, S., Wu, F., Li, D., Zhang, X., Chen, W., and Xing, B. (2021) Rational Design of Nanogels for Overcoming the Biological Barriers in Various Administration Routes, *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 14760–14778, doi: 10.1002/anie.201911048.
157. Mishra, N., Wani, T.U., Rashid, M., Kumar, M., Chaudhary, S., and Kumar, P. (2014) Targeting Aspects of Nanogels: An Overview, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology (IJPSN)*, **7**, 2612–2630, doi: 10.37285/ijpsn.2014.7.4.3.
158. Singh, N., Nisha, Gill, V., and Gill, P. (2013) Nanogel Based Artificial Chaperone Technology: an Overview, *American Journal of Advanced Drug Delivery*, **3**, 271–276.
159. Suhail, M., Rosenholm, J.M., Minhas, M.U., Badshah, S.F., Naem, A., Khan, K.U., and Fahad, M. (2019) Nanogels as drug-delivery systems: a comprehensive overview, *Therapeutic Delivery*, **10**, 697–717, doi: 10.4155/tde-2019-0010.

160. Raut, S.S., Rane, B.R., and Jain, A.S. (2023) Development and Evaluation of Ebastine-Loaded Transfersomal Nanogel for the Treatment of Urticaria (Autoimmune Disease), *Engineering Proceedings*, **56**, 101, doi: 10.3390/ASEC2023-15286.
161. Sankaranarayanan, A., Ramprasad, A., Ganesh, S.S., Ganesh, H., Ramanathan, B., Shanmugavadivu, A., and Selvamurugan, N. (2023) Nanogels for bone tissue engineering – from synthesis to application, *Nanoscale*, **15**, 10206–10222, doi: 10.1039/D3NR01246H.
162. Keskin, D., Zu, G., Forson, A. M., Tromp, L., Sjollem, J., and Van Rijn, P. (2021) Nanogels: A novel approach in antimicrobial delivery systems and antimicrobial coatings, *Bioactive Materials*, **6**, 3634–3657, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.03.004.
163. Zhao, S., Xia, Y., Lan, Q., Wu, Q., Feng, X., and Liu, Y. (2023) pH-Responsive Nanogel for Photothelmal-Enhanced Chemodynamic Antibacterial Therapy, *ACS Applied Nano Materials*, **6**, 8643–8654, doi: 10.1021/acsanm.3c01012.
164. Aloysius, M., Felekkis, K.N., Petrou, C., Papandreou, D., and Andreou, E. (2022) Chitosan Nanogel with Mixed Food Plants and Its Relation to Blood Glucose in Type 2 Diabetes: A Systematic and Meta-Analysis Review of Observational Studies, *Nutrients*, **14**, 4710, doi: 10.3390/nu14224710.
165. Ma, X., Li, S.-J., Liu, Y., Zhang, T., Xue, P., Kang, Y., Sun, Z.-J., and Xu, Z. (2022) Bioengineered nanogels for cancer immunotherapy, *Chemical Society Reviews*, **51**, 5136–5174, doi: 10.1039/D2CS00247G.
166. Zhang, X., Yan, W., Song, Z., Asif, S., Hussain, I., Xiao, C., and Chen, X. (2023) DNA Nanogel for Cancer Therapy, *Advanced Therapeutics*, **6**, doi: 10.1002/adtp.202200287.
167. Wang, H., Gao, L., Fan, T., Zhang, C., Zhang, B., Al-Hartomy, O.A., Al-Ghamdi, A., Wageh, S., Qiu, M., and Zhang, H. (2021) Strategic Design of Intelligent-Responsive Nanogel Carriers for Cancer Therapy, *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 54621–54647, doi: 10.1021/acsami.1c13634.
168. Vodyashkin, A., Sergorodceva, A., Kezimana, P., Morozova, M., Nikolskaya, E., Mollaeva, M., Yabbarov, N., Sokol, M., Chirkina, M., Butusov, L., and Timofeev, A. (2024) Synthesis and activation of pH-sensitive metal-organic framework Sr(BDC) ∞ for oral drug delivery, *Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003)*, **53**, 1048–1057, doi: 10.1039/d3dt02822d.
169. Tyubaeva, P.M., Varyan, I.A., Nikolskaya, E.D., Mollaeva, M.R., Yabbarov, N.G., Sokol, M.B., Chirkina, M.V., and Popov, A.A. (2023) Biocompatibility and Antimicrobial Activity of Electrospun Fibrous Materials Based on PHB and Modified with Hemin, *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, **13**, 236, doi: 10.3390/nano13020236.
170. Matsumura, Y., Hamaguchi, T., Ura, T., Muro, K., Yamada, Y., Shimada, Y., Shirao, K., Okusaka, T., Ueno, H., Ikeda, M., and Watanabe, N. (2004) Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin, *British Journal of Cancer*, **91**, 1775–1781, doi: 10.1038/sj.bjc.6602204.
171. Harada, M., Bobe, I., Saito, H., Shibata, N., Tanaka, R., Hayashi, T., and Kato, Y. (2011) Improved anti-tumor activity of stabilized anthracycline polymeric micelle formulation, NC-6300, *Cancer Science*, **102**, 192–199, doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01745.x.
172. Takahashi, A., Yamamoto, Y., Yasunaga, M., Koga, Y., Kuroda, J., Takigahira, M., Harada, M., Saito, H., Hayashi, T., Kato, Y., Kinoshita, T., Ohkohchi, N., Hyodo, I., and Matsumura, Y. (2013) NC-6300, an epirubicin-incorporating micelle, extends the antitumor effect and reduces the cardiotoxicity of epirubicin, *Cancer Science*, **104**, 920–925, doi: 10.1111/cas.12153.
173. Valle, J.W., Armstrong, A., Newman, C., Alakhov, V., Pietrzynski, G., Brewer, J., Campbell, S., Corrie, P., Rowinsky, E. K., and Ranson, M. (2011) A phase 2 study of SP1049C, doxorubicin in P-glycoprotein-targeting pluronics, in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction, *Investigational New Drugs*, **29**, 1029–1037, doi: 10.1007/s10637-010-9399-1.

174. Danson, S., Ferry, D., Alakhov, V., Margison, J., Kerr, D., Jowle, D., Brampton, M., Halbert, G., and Ranson, M. (2004) Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of pluronic polymer-bound doxorubicin (SP1049C) in patients with advanced cancer, *British Journal of Cancer*, **90**, 2085–2091, doi: 10.1038/sj.bjc.6601856.
175. Oerlemans, C., Bult, W., Bos, M., Storm, G., Nijssen, J.F.W., and Hennink, W.E. (2010) Polymeric Micelles in Anticancer Therapy: Targeting, Imaging and Triggered Release, *Pharmaceutical Research*, **27**, 2569–2589, doi: 10.1007/s11095-010-0233-4.
176. Zheng, X., Xie, J., Zhang, X., Sun, W., Zhao, H., Li, Y., and Wang, C. (2021) An overview of polymeric nanomicelles in clinical trials and on the market, *Chinese Chemical Letters*, **32**, 243–257, doi: 10.1016/j.ccl.2020.11.029.
177. Lee, S.-W., Yun, M.-H., Jeong, S. W., In, C.-H., Kim, J.-Y., Seo, M.-H., Pai, C.-M., and Kim, S.-O. (2011) Development of docetaxel-loaded intravenous formulation, Nanoxel-PM™ using polymer-based delivery system, *Journal of Controlled Release*, **155**, 262–271, doi: 10.1016/j.jconrel.2011.06.012.
178. Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., and Huwyler, J. (2015) Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications, *Journal of Controlled Release*, **200**, 138–157, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.12.030.
179. Houdaihed, L., Evans, J.C., and Allen, C. (2017) Overcoming the Road Blocks: Advancement of Block Copolymer Micelles for Cancer Therapy in the Clinic, *Molecular Pharmaceutics*, **14**, 2503–2517, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00188.
180. Bartlett, D.W., and Davis, M.E. (2008) Impact of tumor-specific targeting and dosing schedule on tumor growth inhibition after intravenous administration of siRNA-containing nanoparticles, *Biotechnology and Bioengineering*, **99**, 975–985, doi: 10.1002/bit.21668.
181. Hu, C.-M.J., Fang, R.H., Luk, B.T., and Zhang, L. (2013) Polymeric nanotherapeutics: clinical development and advances in stealth functionalization strategies, *Nanoscale*, **6**, 65–75, doi: 10.1039/C3NR05444F.
182. Davis, M.E., Zuckerman, J.E., Choi, C.H.J., Seligson, D., Tolcher, A., Alabi, C.A., Yen, Y., Heidel, J.D., and Ribas, A. (2010) Evidence of RNAi in humans from systemically administered siRNA via targeted nanoparticles, *Nature*, **464**, 1067–1070, doi: 10.1038/nature08956.
183. Davis, M.E. (2009) The First Targeted Delivery of siRNA in Humans via a Self-Assembling, Cyclodextrin Polymer-Based Nanoparticle: From Concept to Clinic, *Molecular Pharmaceutics*, **6**, 659–668, doi: 10.1021/mp900015y.
184. Weiss, G.J., Chao, J., Neidhart, J.D., Ramanathan, R.K., Bassett, D., Neidhart, J.A., Choi, C.H.J., Chow, W., Chung, V., Forman, S.J., Garmey, E., Hwang, J., Kalinoski, D.L., Koczywas, M., Longmate, J., Melton, R.J., Morgan, R., Oliver, J., Peterkin, J.J., Ryan, J.L., Schlupe, T., Synold, T.W., Twardowski, P., Davis, M.E., and Yen, Y. (2013) First-in-human phase 1/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies, *Investigational New Drugs*, **31**, 986–1000, doi: 10.1007/s10637-012-9921-8.
185. Young, C., Schlupe, T., Hwang, J., and Eliasof, S. (2011) CRLX101 (formerly IT-101) – A Novel Nanopharmaceutical of Camptothecin in Clinical Development, *Current Bioactive Compounds*, **7**, 8–14, doi: 10.2174/157340711795163866.
186. Zhao, P., and Astruc, D. (2012) Docetaxel nanotechnology in anticancer therapy, *ChemMedChem*, **7**, 952–972, doi: 10.1002/cmdc.201200052.
187. Jurczyk, M., Kasperczyk, J., Wrześniok, D., Beberok, A., and Jelonek, K. (2022) Nanoparticles Loaded with Docetaxel and Resveratrol as an Advanced Tool for Cancer Therapy, *Biomedicines*, **10**, 1187, doi: 10.3390/biomedicines10051187.
188. Von Hoff, D.D., Mita, M.M., Ramanathan, R.K., Weiss, G.J., Mita, A.C., LoRusso, P.M., Burris, H.A., Hart, L.L., Low, S.C., Parsons, D.M., Zale, S.E., Summa, J.M., Youssoufian,

- H., and Sachdev, J.C. (2016) Phase I Study of PSMA-Targeted Docetaxel-Containing Nanoparticle BIND-014 in Patients with Advanced Solid Tumors, *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **22**, 3157–3163, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2548.
189. Zhou, Q., Sun, X., Zeng, L., Liu, J., and Zhang, Z. (2009) A randomized multicenter phase II clinical trial of mitoxantrone-loaded nanoparticles in the treatment of 108 patients with unresected hepatocellular carcinoma, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **5**, 419–423, doi: 10.1016/j.nano.2009.01.009.
190. Barraud, L., Merle, P., Soma, E., Lefrançois, L., Guerret, S., Chevallerier, M., Dubernet, C., Couvreur, P., Trépo, C., and Vitvitski, L. (2005) Increase of doxorubicin sensitivity by doxorubicin-loading into nanoparticles for hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo, *Journal of Hepatology*, **42**, 736–743, doi: 10.1016/j.jhep.2004.12.035.
191. Couvreur, P. (2021) (Poly-cyanoacrylate) nanomedicines for cancer and beyond: Lessons learned, *Journal of Controlled Release*, **334**, 318–326, doi: 10.1016/j.jconrel.2021.04.028.
192. Onzi, G., Guterres, S.S., Pohlmann, A.R., and Frank, L.A. (2021) Passive Targeting and the Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect, in *The ADME Encyclopedia: A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics*, pp. 1–13, Springer International Publishing, Cham, doi: 10.1007/978-3-030-51519-5_108-1.
193. Mir, S.A., Hamid, L., Bader, G.N., Shoaib, A., Rahamathulla, M., Alshahrani, M.Y., Alam, P., and Shakeel, F. (2022) Role of Nanotechnology in Overcoming the Multidrug Resistance in Cancer Therapy: A Review, *Molecules*, **27**, 6608, doi: 10.3390/molecules27196608.
194. Zazo, H., Colino, C.I., and Lanao, J.M. (2016) Current applications of nanoparticles in infectious diseases, *Journal of Controlled Release*, **224**, 86–102, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.01.008.
195. Cipolla, D., Blanchard, J., and Gonda, I. (2016) Development of Liposomal Ciprofloxacin to Treat Lung Infections, *Pharmaceutics*, **8**, 6, doi: 10.3390/pharmaceutics8010006.
196. Walsh, T.J., Finberg, R.W., Arndt, C., Hiemenz, J., Schwartz, C., Bodensteiner, D., Pappas, P., Seibel, N., Greenberg, R.N., Dummer, S., Schuster, M., Dismukes, W.E., and Holcenberg, J.S. (1999) Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia, *New England Journal of Medicine*, **340**, 764–771, doi: 10.1056/NEJM199903113401004.
197. Cornely, O.A., Maertens, J., Bresnik, M., Ebrahimi, R., Ullmann, A.J., Bouza, E., Heussel, C.P., Lortholary, O., Rieger, C., Boehme, A., Aoun, M., Horst, H.-A., Thiebaut, A., Ruhnke, M., Reichert, D., Vianelli, N., Krause, S.W., Olavarria, E., Herbrecht, R., and AmBiLoad Trial Study Group. (2007) Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial), *Clinical Infectious Diseases*, **44**, 1289–1297, doi: 10.1086/514341.
198. Sokol, M.B., Sokhraneva, V.A., Groza, N.V., Mollaeva, M.R., Yabbarov, N.G., Chirkina, M.V., Trufanova, A.A., Popenko, V.I., and Nikolskaya, E.D. (2023) Thymol-Modified Oleic and Linoleic Acids Encapsulated in Polymeric Nanoparticles: Enhanced Bioactivity, Stability, and Biomedical Potential, *Polymers*, **16**, 72, doi: 10.3390/polym16010072.
199. Chen, R., Wang, T., Song, J., Pu, D., He, D., Li, J., Yang, J., Li, K., Zhong, C., and Zhang, J. (2021) Antiviral Drug Delivery System for Enhanced Bioactivity, Better Metabolism and Pharmacokinetic Characteristics, *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 4959–4984, doi: 10.2147/IJN.S315705.
200. Syed, Y.Y. (2020) Sacituzumab Govitecan: First Approval, *Drugs*, **80**, 1019–1025, doi: 10.1007/s40265-020-01337-5.
201. Deeks, E.D. (2021) Disitamab Vedotin: First Approval, *Drugs*, **81**, 1929–1935, doi: 10.1007/s40265-021-01614-x.
202. Zhang, W., Hu, E., Wang, Y., Miao, S., Liu, Y., Iii, Y. H., Liu, J., Xu, B., Chen, D., and Shen, Y. (2021) Emerging Antibacterial Strategies with Application of Targeting Drug Delivery

- System and Combined Treatment, *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 6141–6156, doi: 10.2147/IJN.S311248.
203. Mollaev, M., Gorokhovets, N., Nikolskaya, E., Faustova, M., Zabolotsky, A., Sokol, M., Tereshenko, O., Zhunina, O., Shvets, V., Severin, E., and Yabbarov, N. (2018) Recombinant alpha-fetoprotein receptor-binding domain co-expression with polyglutamate tags facilitates in vivo folding in *E. coli*, *Protein Expression and Purification*, **143**, 77–82, doi: 10.1016/j.pep.2017.11.001.
204. Mollaev, M., Gorokhovets, N., Nikolskaya, E., Faustova, M., Zabolotsky, A., Zhunina, O., Sokol, M., Zamulaeva, I., Severin, E., and Yabbarov, N. (2019) Type of pH sensitive linker reveals different time-dependent intracellular localization, in vitro and in vivo efficiency in alpha-fetoprotein receptor targeted doxorubicin conjugate, *International Journal of Pharmaceutics*, **559**, 138–146, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.073.
205. Ashique, S., Sandhu, N.K., Chawla, V., and Chawla, P.A. (2024) Targeted Drug Delivery: Trends and Perspectives, *Current Drug Delivery*, **18**, 1435–1455, doi: 10.2174/1567201818666210609161301.
206. Bortnevskaia, Y.S., Shiryayev, N.A., Zakharov, N.S., Kitoroage, O.O., Gradova, M.A., Karpechenko, N.Y., Novikov, A.S., Nikolskaya, E.D., Mollaeva, M.R., Yabbarov, N.G., Bragina, N.A., and Zhdanova, K.A. (2023) Synthesis and Biological Properties of EGFR-Targeted Photosensitizer Based on Cationic Porphyrin, *Pharmaceutics*, **15**, 1284, doi: 10.3390/pharmaceutics15041284.
207. Devarajan, P.V., and Jain, S. (Eds.). (2015) Targeted Drug Delivery : Concepts and Design, Springer International Publishing, Cham, doi: 10.1007/978-3-319-11355-5.
208. Bidkar, A.P., Sanpui, P., and Ghosh, S.S. (2020) Transferrin-Conjugated Red Blood Cell Membrane-Coated Poly(lactic- co -glycolic acid) Nanoparticles for the Delivery of Doxorubicin and Methylene Blue, *ACS Applied Nano Materials*, **3**, 3807–3819, doi: 10.1021/acsnm.0c00502.
209. Nag, M., Gajbhiye, V., Kesharwani, P., and Jain, N.K. (2016) Transferrin functionalized chitosan-PEG nanoparticles for targeted delivery of paclitaxel to cancer cells, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **148**, 363–370, doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.08.059.
210. Saini, K., and Bandyopadhyaya, R. (2020) Transferrin-Conjugated Polymer-Coated Mesoporous Silica Nanoparticles Loaded with Gemcitabine for Killing Pancreatic Cancer Cells, *ACS Applied Nano Materials*, **3**, 229–240, doi: 10.1021/acsnm.9b01921.
211. Metawea, O.R.M., Abdelmoneem, M.A., Haiba, N.S., Khalil, H.H., Teleb, M., Elzoghby, A.O., Khafaga, A.F., Noreldin, A.E., Albericio, F., and Khattab, S.N. (2021) A novel ‘smart’ PNIPAM-based copolymer for breast cancer targeted therapy: Synthesis, and characterization of dual pH/temperature-responsive lactoferrin-targeted PNIPAM-co-AA, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **202**, 111694, doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111694.
212. Lim, M., Fletcher, N.L., Saunus, J.M., McCart Reed, A.E., Chittoory, H., Simpson, P.T., Thurecht, K.J., and Lakhani, S.R. (2023) Targeted Hyperbranched Nanoparticles for Delivery of Doxorubicin in Breast Cancer Brain Metastasis, *Molecular Pharmaceutics*, **20**, 6169–6183, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00558.
213. Sumer Bolu, B., Golba, B., Sanyal, A., and Sanyal, R. (2020) Trastuzumab targeted micellar delivery of docetaxel using dendron–polymer conjugates, *Biomaterials Science*, **8**, 2600–2610, doi: 10.1039/C9BM01764J.
214. Korpusik, A.B., Tan, Y., Garrison, J.B., Tan, W., and Sumerlin, B.S. (2021) Aptamer-Conjugated Micelles for Targeted Photodynamic Therapy Via Photoinitiated Polymerization-Induced Self-Assembly, *Macromolecules*, **54**, 7354–7363, doi: 10.1021/acs.macromol.1c01276.
215. Tang, L., Tong, R., Coyle, V.J., Yin, Q., Pondenis, H., Borst, L.B., Cheng, J., and Fan, T.M. (2015) Targeting Tumor Vasculature with Aptamer-Functionalized Doxorubicin–Poly lactide

- Nanoconjugates for Enhanced Cancer Therapy, *ACS Nano*, **9**, 5072–5081, doi: 10.1021/acsnano.5b00166.
216. Aravind, A., Jeyamohan, P., Nair, R., Veeranarayanan, S., Nagaoka, Y., Yoshida, Y., Maekawa, T., and Kumar, D.S. (2012) AS1411 aptamer tagged PLGA-lecithin-PEG nanoparticles for tumor cell targeting and drug delivery, *Biotechnology and Bioengineering*, **109**, 2920–2931, doi: 10.1002/bit.24558.
217. Tian, L., Pei, R., Zhong, L., Ji, Y., Zhou, D., and Zhou, S. (2021) Enhanced targeting of 3D pancreatic cancer spheroids by aptamer-conjugated polymeric micelles with deep tumor penetration, *European Journal of Pharmacology*, **894**, 173814, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173814.
218. Li, X., Yu, Y., Ji, Q., and Qiu, L. (2015) Targeted delivery of anticancer drugs by aptamer AS1411 mediated Pluronic F127/cyclodextrin-linked polymer composite micelles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **11**, 175–184, doi: 10.1016/j.nano.2014.08.013.
219. Byeon, H.J., Thao, L.Q., Lee, S., Min, S.Y., Lee, E.S., Shin, B.S., Choi, H.-G., and Youn, Y.S. (2016) Doxorubicin-loaded nanoparticles consisted of cationic- and mannose-modified-albumins for dual-targeting in brain tumors, *Journal of Controlled Release*, **225**, 301–313, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.01.046.
220. Pearce, A.K., Simpson, J.D., Fletcher, N.L., Houston, Z.H., Fuchs, A.V., Russell, P.J., Whittaker, A.K., and Thurecht, K.J. (2017) Localised delivery of doxorubicin to prostate cancer cells through a PSMA-targeted hyperbranched polymer theranostic, *Biomaterials*, **141**, 330–339, doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.004.
221. Wang, X., Liu, G., Chen, N., Wu, J., Zhang, J., Qian, Y., Zhang, L., Zhou, D., and Yu, Y. (2020) Angiopep2-Conjugated Star-Shaped Polyprodrug Amphiphiles for Simultaneous Glioma-Targeting Therapy and MR Imaging, *ACS Applied Materials & Interfaces*, **12**, 12143–12154, doi: 10.1021/acsami.0c00509.
222. Gu, G., Hu, Q., Feng, X., Gao, X., Menglin, J., Kang, T., Jiang, D., Song, Q., Chen, H., and Chen, J. (2014) PEG-PLA nanoparticles modified with APTEDB peptide for enhanced anti-angiogenic and anti-glioma therapy, *Biomaterials*, **35**, 8215–8226, doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.022.
223. Sokol, M.B., Yabbarov, N.G., Mollaeva, M.R., Chirkina, M.V., Mollaev, M.D., Zabolotsky, A.I., Kuznetsov, S.L., and Nikolskaya, E.D. (2022) Alpha-fetoprotein mediated targeting of polymeric nanoparticles to treat solid tumors, *Nanomedicine (London, England)*, **17**, 1217–1235, doi: 10.2217/nnm-2022-0097.
224. Nikolskaya, E.D., Zhunina, O.A., Yabbarov, N.G., Shvets, V.I., Krugliy, B.I., and Severin, E.S. (2017) Development of target delivery system based on actinomycin class drugs and recombinant alpha-fetoprotein, *Doklady. Biochemistry and Biophysics*, **473**, 148–150, doi: 10.1134/S1607672917020156.
225. Montesinos, P., Kota, V., Brandwein, J., Bousset, P., Benner, R.J., Vandendries, E., Chen, Y., and McMullin, M.F. (2023) A phase IV study evaluating QT interval, pharmacokinetics, and safety following fractionated dosing of gemtuzumab ozogamicin in patients with relapsed/refractory CD33-positive acute myeloid leukemia, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **91**, 441–446, doi: 10.1007/s00280-023-04516-9.
226. Rubinstein, P.G., Moore, P.C., Bimali, M., Lee, J.Y., Rudek, M.A., Chadburn, A., Ratner, L., Henry, D.H., Cesarman, E., DeMarco, C.E., Costagliola, D., Taoufik, Y., Ramos, J.C., Sharon, E., Reid, E.G., Ambinder, R.F., Mitsuyasu, R., Mounier, N., Besson, C., Noy, A., AIDS Malignancy Consortium, and Lymphoma Study Association. (2023) Brentuximab vedotin with AVD for stage II-IV HIV-related Hodgkin lymphoma (AMC 085): phase 2 results from an open-label, single arm, multicentre phase 1/2 trial, *The Lancet. Haematology*, **10**, e624–e632, doi: 10.1016/S2352-3026(23)00157-6.

227. Harbeck, N., Nitz, U.A., Christgen, M., Kümmel, S., Braun, M., Schumacher, C., Potenberg, J., Tio, J., Aktas, B., Forstbauer, H., Grischke, E.-M., Scheffen, I., Malter, W., von Schumann, R., Just, M., Zu Eulenburg, C., Biehl, C., Kolberg-Liedtke, C., Deurloo, R., de Haas, S., Józwiak, K., Hauptmann, M., Kates, R., Graeser, M., Wuerstlein, R., Kreipe, H. H., Gluz, O., and WSG-ADAPT investigators. (2023) De-Escalated Neoadjuvant Trastuzumab-Emtansine With or Without Endocrine Therapy Versus Trastuzumab With Endocrine Therapy in HR+/HER2+ Early Breast Cancer: 5-Year Survival in the WSG-ADAPT-TP Trial, *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **41**, 3796–3804, doi: 10.1200/JCO.22.01816.
228. de Vries, E.G.E., Rüschoff, J., Lolkema, M., Tabernero, J., Gianni, L., Voest, E., de Groot, D.J.A., Castellano, D., Erb, G., Naab, J., Donica, M., Deurloo, R., van der Heijden, M.S., and Viale, G. (2023) Phase II study (KAMELEON) of single-agent T-DM1 in patients with HER2-positive advanced urothelial bladder cancer or pancreatic cancer/cholangiocarcinoma, *Cancer Medicine*, **12**, 12071–12083, doi: 10.1002/cam4.5893.
229. Jenkins, S., Zhang, W., Steinberg, S. M., Nousseou, D., Houston, N., Wu, X., Armstrong, T. S., Burton, E., Smart, D.D., Shah, R., Peer, C.J., Mozarsky, B., Arisa, O., Figg, W.D., Mendoza, T.R., Vera, E., Brastianos, P., Carter, S., Gilbert, M.R., Anders, C.K., Connolly, R.M., Tweed, C., Smith, K.L., Khan, I., Lipkowitz, S., Steeg, P.S., and Zimmer, A.S. (2023) Phase I Study and Cell-Free DNA Analysis of T-DM1 and Metronomic Temozolomide for Secondary Prevention of HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases, *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **29**, 1450–1459, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0855.
230. Pennesi, E., Michels, N., Brivio, E., van der Velden, V.H.J., Jiang, Y., Thano, A., Ammerlaan, A.J.C., Boer, J.M., Beverloo, H.B., Sleight, B., Chen, Y., Vormoor-Bürger, B., Rives, S., Bielorai, B., Rössig, C., Petit, A., Rizzari, C., Engstler, G., Starý, J., Bautista Sirvent, F.J., Chen-Santel, C., Bruno, B., Bertrand, Y., Rialland, F., Plat, G., Reinhardt, D., Vinti, L., Von Stackelberg, A., Locatelli, F., and Zwaan, C.M. (2022) Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial, *Leukemia*, **36**, 1516–1524, doi: 10.1038/s41375-022-01576-3.
231. Kreitman, R.J., Dearden, C., Zinzani, P.L., Delgado, J., Robak, T., le Coutre, P.D., Gjertsen, B.T., Troussard, X., Roboz, G.J., Karlin, L., Gladstone, D.E., Kuptsova-Clarkson, N., Liu, S., Patel, P., Rotolo, F., Mitry, E., Pastan, I., Giles, F., and Study 1053 investigators. (2021) Moxetumomab pasudotox in heavily pre-treated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal trial, *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, 35, doi: 10.1186/s13045-020-01004-y.
232. Deeks, E.D. (2019) Polatuzumab Vedotin: First Global Approval, *Drugs*, **79**, 1467–1475, doi: 10.1007/s40265-019-01175-0.
233. Rosenberg, J.E., Powles, T., Sonpavde, G.P., Loriot, Y., Duran, I., Lee, J.-L., Matsubara, N., Vulsteke, C., Castellano, D., Mamtani, R., Wu, C., Matsangou, M., Campbell, M., and Petrylak, D.P. (2023) EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma, *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **34**, 1047–1054, doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.016.
234. Keam, S.J. (2020) Trastuzumab Deruxtecan: First Approval, *Drugs*, **80**, 501–508, doi: 10.1007/s40265-020-01281-4.
235. Yang, B., Fang, D., Lv, Q., Wang, Z., and Liu, Y. (2021) Targeted Therapeutic Strategies in the Battle Against Pathogenic Bacteria, *Frontiers in Pharmacology*, **12**, doi: 10.3389/fphar.2021.673239.
236. Geng, Z., Cao, Z., and Liu, J. (2023) Recent advances in targeted antibacterial therapy basing on nanomaterials, *Exploration (Beijing, China)*, **3**, 20210117, doi: 10.1002/EXP.20210117.

237. Devocelle, M. (2012) Targeted Antimicrobial Peptides, *Frontiers in Immunology*, **3**, doi: 10.3389/fimmu.2012.00309.
238. Fan, X., Fan, J., Wang, X., Wu, P., and Wu, G. (2015) S-thanatin functionalized liposome potentially targeting on *Klebsiella pneumoniae* and its application in sepsis mouse model, *Frontiers in Pharmacology*, **6**, doi: 10.3389/fphar.2015.00249.
239. Capeletti, L.B., De Oliveira, J.F.A., Loiola, L.M.D., Galdino, F.E., Da Silva Santos, D.E., Soares, T.A., De Oliveira Freitas, R., and Cardoso, M.B. (2019) Gram-Negative Bacteria Targeting Mediated by Carbohydrate–Carbohydrate Interactions Induced by Surface-Modified Nanoparticles, *Advanced Functional Materials*, **29**, 1904216, doi: 10.1002/adfm.201904216.
240. Mauro, N., Schillaci, D., Varvarà, P., Cusimano, M.G., Geraci, D.M., Giuffrè, M., Cavallaro, G., Maida, C.M., and Giammona, G. (2018) Branched High Molecular Weight Glycopoly-peptide With Broad-Spectrum Antimicrobial Activity for the Treatment of Biofilm Related Infections, *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 318–331, doi: 10.1021/acsami.7b16573.
241. Wong, P.T., Tang, S., Tang, K., Coulter, A., Mukherjee, J., Gam, K., Baker, J.R., and Choi, S.K. (2015) A lipopolysaccharide binding heteromultivalent dendrimer nanoplatform for Gram negative cell targeting, *Journal of Materials Chemistry B*, **3**, 1149–1156, doi: 10.1039/C4TB01690D.
242. Wong, P.T., Tang, S., Mukherjee, J., Tang, K., Gam, K., Isham, D., Murat, C., Sun, R., Baker, J.R., and Choi, S.K. (2016) Light-controlled active release of photocaged ciprofloxacin for lipopolysaccharide-targeted drug delivery using dendrimer conjugates, *Chemical Communications*, **52**, 10357–10360, doi: 10.1039/C6CC05179K.
243. Foxley, M.A., Wright, S.N., Lam, A.K., Friedline, A.W., Strange, S.J., Xiao, M.T., Moen, E.L., and Rice, C.V. (2017) Targeting Wall Teichoic Acid in Situ with Branched Polyethylenimine Potentiates β -Lactam Efficacy against MRSA, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **8**, 1083–1088, doi: 10.1021/acsmedchemlett.7b00285.
244. González, B., Colilla, M., Díez, J., Pedraza, D., Guembe, M., Izquierdo-Barba, I., and Vallet-Regí, M. (2018) Mesoporous silica nanoparticles decorated with polycationic dendrimers for infection treatment, *Acta Biomaterialia*, **68**, 261–271, doi: 10.1016/j.actbio.2017.12.041.
245. Hisey, B., Ragogna, P.J., and Gillies, E.R. (2017) Phosphonium-Functionalized Polymer Micelles with Intrinsic Antibacterial Activity, *Biomacromolecules*, **18**, 914–923, doi: 10.1021/acs.biomac.6b01785.
246. Liu, S., Cai, X., Xue, W., Ma, D., and Zhang, W. (2020) Chitosan derivatives co-delivering nitric oxide and methicillin for the effective therapy to the methicillin-resistant *S. aureus* infection, *Carbohydrate Polymers*, **234**, 115928, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115928.
247. Weldrick, P.J., Iveson, S., Hardman, M.J., and Paunov, V.N. (2019) Breathing new life into old antibiotics: overcoming antibacterial resistance by antibiotic-loaded nanogel carriers with cationic surface functionality, *Nanoscale*, **11**, 10472–10485, doi: 10.1039/C8NR10022E.
248. Hassan, M.M., Ranzoni, A., Phetsang, W., Blaskovich, M.A.T., and Cooper, M.A. (2017) Surface Ligand Density of Antibiotic-Nanoparticle Conjugates Enhances Target Avidity and Membrane Permeabilization of Vancomycin-Resistant Bacteria, *Bioconjugate Chemistry*, **28**, 353–361, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00494.
249. Chen, M., Xie, S., Wei, J., Song, X., Ding, Z., and Li, X. (2018) Antibacterial Micelles with Vancomycin-Mediated Targeting and pH/Lipase-Triggered Release of Antibiotics, *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 36814–36823, doi: 10.1021/acsami.8b16092.
250. Meeker, D.G., Wang, T., Harrington, W.N., Zharov, V.P., Johnson, S.A., Jenkins, S.V., Oyibo, S.E., Walker, C.M., Mills, W.B., Shirtliff, M.E., Beenken, K.E., Chen, J., and Smeltzer, M.S. (2018) Versatility of targeted antibiotic-loaded gold nanoconstructs for the treatment of biofilm-associated bacterial infections, *International Journal of Hyperthermia*, **34**, 209–219, doi: 10.1080/02656736.2017.1392047.

251. Meeker, D.G., Jenkins, S.V., Miller, E.K., Beenken, K.E., Loughran, A.J., Powless, A., Muldoon, T.J., Galanzha, E.I., Zharov, V.P., Smeltzer, M.S., and Chen, J. (2016) Synergistic Photothermal and Antibiotic Killing of Biofilm-Associated *Staphylococcus aureus* Using Targeted Antibiotic-Loaded Gold Nanoconstructs, *ACS Infectious Diseases*, **2**, 241–250, doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00117.
252. Jiang, H., Xiong, M., Bi, Q., Wang, Y., and Li, C. (2016) Self-enhanced targeted delivery of a cell wall- and membrane-active antibiotics, daptomycin, against staphylococcal pneumonia, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **6**, 319–328, doi: 10.1016/j.apsb.2016.05.010.
253. Dey, P., Mukherjee, S., Das, G., and Ramesh, A. (2018) Micellar chemotherapeutic platform based on a bifunctional salicaldehyde amphiphile delivers a “combo-effect” for heightened killing of MRSA, *Journal of Materials Chemistry B*, **6**, 2116–2125, doi: 10.1039/C7TB03150E.
254. Jing, Z.-W., Jia, Y.-Y., Wan, N., Luo, M., Huan, M.-L., Kang, T.-B., Zhou, S.-Y., and Zhang, B.-L. (2016) Design and evaluation of novel pH-sensitive ureido-conjugated chitosan/TPP nanoparticles targeted to *Helicobacter pylori*, *Biomaterials*, **84**, 276–285, doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.045.
255. Cong, Y., Geng, J., Wang, H., Su, J., Arif, M., Dong, Q., Chi, Z., and Liu, C. (2019) Ureido-modified carboxymethyl chitosan-graft-stearic acid polymeric nano-micelles as a targeted delivering carrier of clarithromycin for *Helicobacter pylori*: Preparation and in vitro evaluation, *International Journal of Biological Macromolecules*, **129**, 686–692, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.227.
256. Zhang, C. Y., Gao, J., and Wang, Z. (2018) Bioresponsive Nanoparticles Targeted to Infectious Microenvironments for Sepsis Management, *Advanced Materials*, **30**, 1803618, doi: 10.1002/adma.201803618.
257. Montanari, E., Oates, A., Di Meo, C., Meade, J., Cerrone, R., Francioso, A., Devine, D., Coviello, T., Mancini, P., Mosca, L., and Matricardi, P. (2018) Hyaluronan-Based Nanohydrogels for Targeting Intracellular *S. Aureus* in Human Keratinocytes, *Advanced Healthcare Materials*, **7**, 1701483, doi: 10.1002/adhm.201701483.
258. Song, X., Lin, Q., Guo, L., Fu, Y., Han, J., Ke, H., Sun, X., Gong, T., and Zhang, Z. (2015) Rifampicin Loaded Mannosylated Cationic Nanostructured Lipid Carriers for Alveolar Macrophage-specific Delivery, *Pharmaceutical Research*, **32**, 1741–1751, doi: 10.1007/s11095-014-1572-3.
259. Su, F.-Y., Chen, J., Son, H.-N., Kelly, A. M., Convertine, A. J., West, T. E., Skerrett, S. J., Ratner, D. M., and Stayton, P. S. (2018) Polymer-augmented liposomes enhancing antibiotic delivery against intracellular infections, *Biomaterials Science*, **6**, 1976–1985, doi: 10.1039/C8BM00282G.
260. Vieira, A. C., Magalhães, J., Rocha, S., Cardoso, M. S., Santos, S. G., Borges, M., Pinheiro, M., and Reis, S. (2017) Targeted Macrophages Delivery of rifampicin-loaded Lipid Nanoparticles to Improve Tuberculosis Treatment, *Nanomedicine*, **12**, 2721–2736, doi: 10.2217/nmm-2017-0248.