

PŘÍRODOU INSPIROVANÉ POLYMERY CITLIVÉ NA VNĚJŠÍ PODNĚTY PRO DOPRAVU LÉČIV

MARTIN HRUBÝ*, SERGEY K. FILIPPOV,
VERONIKA FELKLOVÁ a PETR ŠTĚPÁNEK

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovské-
ho nám. 2, 162 06 Praha 6
mhruby@centrum.cz

Došlo 5.1.15, přijato 16.3.15.

Klíčová slova: polymery citlivé na vnější podněty, pH-responzivita, redoxní responzivita, cílená doprava a řízení uvolňování léčiv

Obsah

1. Úvod
2. pH-Responzivita
3. Redoxní responzivita
4. Závěr

1. Úvod

Polymery schopné reagovat na změny okolního prostředí změnou svých fyzikálně-chemických vlastností jsou fascinující materiály vhodné pro celou řadu aplikací. Schopnost reagovat na vnější podněty je ve skutečnosti jednou z klíčových vlastností živých systémů obecně. Proto není překvapením, že nejvíce studovaným využitím těchto materiálů v biomedicíně jsou dopravní systémy pro léčiva, geny a radionuklidy^{1–3}. Tyto systémy jsou schopné dopravit bioaktivní látky do cílové tkáně, buňky nebo buněčných organel a zde je řízeně uvolnit. Polymery citlivé na změnu vnějšího prostředí mohou sloužit buď k cílené dopravě a kontrolovanému uvolnění aktivní složky po dosažení cílového místa, nebo mohou i samy terapeuticky působit, např. při likvidaci nádorů přehřátím pomocí magnetických nanočástic⁴.

Citlivost k více různým podnětům lze s výhodou kombinovat v jednom systému. Příkladem mohou být přírodní vysoce účinná zařízení pro přenos genů – viry. Jejich hlavním cílem je ochránění nukleové kyseliny, která je obsažena ve virové částici – virionu, po dobu transportu k

cílové buňce, internalizace do buňky a následně její replikace.

Endocytóza viru do hostitelské buňky, většinou zprostředkovaná pomocí receptoru, je prvním krokem, kdy virus využívá hostitelský buněčný mechanismus příjmu, aby se do buňky dostal. Poté, co se virus dostane do endozómu, endozóm se okyselí, čímž se aktivují proteasy katepsiny. Pokud by se virus nedostal z endozómu do cytoplazmy, mohl by později být těmito aktivovanými proteasami štěpen. Poté, co se po okyselení stanou díky pH-responzivitě proteiny kapsidy membránově aktivní, rozruší se endozomální membrána a virus může pokračovat dál v doručování svého obsahu. Tento mechanismus je spuštěn konformačními změnami způsobenými protonací kapsidového proteinu (např. virus chřipky), nebo může vyžadovat předchozí částečné naštěpení proteinů kapsidy endozomálními katepsiny (např. virus Ebola vyžaduje předchozí štěpení katepsinem L nebo B (cit.⁵), což dále zvyšuje selektivitu a účinnost celého procesu).

Kapsida může být také responzivní k přítomnosti vápenatých iontů^{6,7}. V extracelulární tekutině je koncentrace vápenatých iontů vyšší (cca 2,5 mmol l⁻¹) než uvnitř buňky (typicky cca 100 nmol l⁻¹, tj. o 4 řády nižší než v extracelulárním prostředí, koncentrace se ovšem zvyšuje v závislosti na určitých podnětech, jako je např. svalová kontrakce)⁸. Díky rozdílným koncentracím vápenatých iontů vně a uvnitř buňky může docházet po vniknutí virové kapsidy (která je alespoň částečně stabilizovaná chelatačně vápenatými ionty) do buňky k jejímu rozpadu dechelatací vápenatých iontů^{6,7}.

Pro virus je výhodná také redoxní responzivita virové kapsidy, protože intracelulární koncentrace redukovaného glutathionu je vyšší než extracelulární a díky tomu se mohou kapsidy stabilizované disulfidovými můstky v redukujícím prostředí uvnitř buňky rozložit^{9–11}.

Kombinace více podnětů^{12,13} v tomto případě zajišťuje, že uvolňování aktivní složky – nukleové kyseliny – začne až ve správný čas na správném místě. Pro syntetické systémy je nicméně třeba mít na paměti, že kombinací více funkcí a stavebních bloků nekombinujeme pouze výhody, ale i slabé stránky. Příliš složité systémy jsou ve většině případů jen zajímavé drahé laboratorní hračky bez možnosti praktických aplikací a bez perspektivy schválení pro použití ve zdravotnictví. Při plánování systému citlivého na více podnětů je velice důležité kritické zhodnocení všech výhod i nevýhod. V tomto přehledu se zaměříme na pH-responzivitu a redoxní responzivitu.

* Martin Hrubý je laureátem Baderovy ceny za bioorganickou a bioanorganickou chemii za r. 2013.

2. pH-Responzivita

Citlivost ke změně pH je užitečná např. k cílené dopravě do specifického místa v gastrointestinálním traktu. Žaludeční pH je 2–4, střevní pH okolo 6,8 a pH tlustého střeva je opět poněkud kyslejší^{14–16}. Dalšími aplikacemi mohou být cílená doprava do tkáně pevných nádorů (nádorový intersticiální prostor je díky hypoxii kyslejší, s pH cca 6,5, oproti krevní plazmě, kde je pH udržováno v úzkém rozmezí kolem 7,40)^{17–19} nebo pro cílené uvolňování a opuštění endozómu po internalizaci systému do buňky (pH v endozómu poklesne až pod 5,0)²⁰. Analogicky byly vyvinuty polymery schopné řízeně narušit cytoplazmatickou membránu buňky v závislosti na extracelulárním pH, které jsou potenciálně vhodné pro léčbu pevných nádorů^{25–27}.

Citlivost ke změně pH je dána tím, že spolu soutěží hydrofóbní interakce mezi molekulami částečně hydrofóbního polymeru (které rozpustnost ve vodě snižují) a interakce dané polárními skupinami (jejichž polarita závisí na pH), které zvyšují solvataci řetězců a tím i rozpustnost ve vodě. pH-responzivní polymery mohou být slabé báze (polárnější v kyselém prostředí v protonované formě), nebo slabé kyseliny (polárnější v alkalickém prostředí v deprotonované formě)^{19–24}. Protonací/deprotonací vznikají nabitě struktury z neutrálních sloučenin a naopak, což znamená dramatickou změnu polarity (nabitě struktury jsou vždy víc polární než jejich neutrální partner v konjugovaném páru) a tím i změnu rozpustnosti, a navíc tvorba nabitě struktury zavádí odpudivé coulombické interakce dále zvyšující rozpustnost polymeru.

Jiným přístupem jsou neutrální polymery obsahující v hlavním nebo vedlejším řetězci acidolabilní vazby. Nejvíce využívané acidolabilní vazby jsou acetalové, hydrazonové a iminové²⁸. Tyto vazby jsou degradovány za mírně kyselých podmínek (pH 5–7) za současné hydrofilizace polymeru. Jejich degradace se často spojuje s uvolněním acidolabilně vázaného léčiva. Tento typ pH-responzivity je z principu nevratný na rozdíl od hydrofóbních slabých kyselin a bází, kde je změna vlastností s větší či menší hysterezi obvykle vratná.

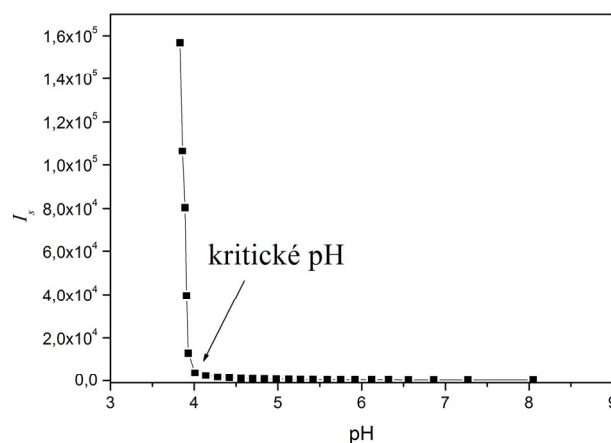
Důležitým parametrem u pH-senzitivních polymerů je hodnota pK_a . Pro pH-responzivní systémy jsou vhodné ionizovatelné polymery s hodnotou pK_a v rozmezí 4–8 (cit.²⁸). Hodnotu pK_a polymeru lze nastavit změnou chemického okolí ionizovatelných skupin nebo kopolymerizací monomerů s odlišnými hodnotami pK_a .

Často využívanými pH-senzitivními aniontovými polymery jsou polykyseliny. Nejpoužívanější zástupce je polyakrylová kyselina (PAA)^{25–27} a její derivát polymethakrylová kyselina (PMAA)^{29–31}, jejichž hodnoty pK_a se pohybují v rozmezí 4–5. Díky své hydrofilitě při pH 7,4 a hydrofobitě při nízkých hodnotách pH (pH 1–2) se často používají jako stavební jednotky pro perorální formulace³². Formulace jsou vytvořeny nejčastěji tak, aby se léčivo neuvolňovalo v žaludku, kde by mohlo podráždit sliznici, případně by mohlo být degradováno, ale až ve střevě po zvýšení pH prostředí.

Slibnými typy polymerů pro léčbu nádorových onemocnění jsou polymery s ionizovatelnými aminovými skupinami, zvláště v podobě micelárních formulací založených na blokových kopolymerech^{33–38}. Vhodným nastavením pK_a těchto skupin (zejména použitím imidazolu jako bazické skupiny, viz dále) se tyto polymery mohou deprotonovat při pH 7,4 a protonovat při mírném snížení pH na hodnotu v endozómu, respektive v intersticiálním prostoru nádoru. Při protonaci aminových skupin se destabilizuje micelární struktura a léčivo se cíleně uvolní^{34–38}.

Coulombické interakce v nabitých polymerech neovlivňují pouze intermolekulární interakci polymerů ve vodném prostředí, ale také konformaci polymerních řetězců. Dalším ovlivňujícím faktorem jsou vodíkové vazby. Znáмым příkladem je systém polyakrylová kyselina / polyethylenoxid^{39,40}. Protonovaná forma polyakrylové kyseliny (volná kyselina) snadno komplexuje polyethylenoxid pomocí mnoha vodíkových můstků a vzniká tak ve vodě nerozpustný supramolekulární komplex. Proton z kyseliny v tomto procesu hraje zásadní roli – při deprotonaci (neutralizaci) kyseliny se komplex rozpadá a rozpouští. Takovéto chování jsme ukázali^{41,42} i na poly(*N*-methakryloyl aminokyselinách) a poly(*N*-methakryloyl oligopeptidech) a na nanočásticových systémech stabilizovaných biokompatibilními detergenty. Hodnota přechodu pH je jemně doladitelná celkovou hydrofobicitou a sterickými vlivy. Stejně jako u termoresponzivních polymerů je základem vlastností pro možnou bioaplikaci pH-responzivních polymerů ostrost přechodu vyvolaného změnou pH. Polymery popsané v našich publikacích^{41,42} jsou příklady systémů s velmi úzkými přechody (v řádech několika desetin jednotky pH) mezi rozpuštěným a zkolabovaným stavem, viz obr. 1.

Nejjednodušší a nejrozšířenější aplikací pH-responzivních polymerů jsou přípravky k orálnímu podání s bioaktivní látkou nebo léčivem ve formě tablet. Eudragit[®] L 100 (cit.^{32,43}) je pH-responzivní částečně hydrofóbní



Obr. 1. Intenzita rozptýleného světla jako funkce pH vodného roztoku poly(*N*-methakryloyl-L-valinátu) sodného⁴²

kopolymer methakrylové kyseliny a methylmethakrylátu (obr. 2), který se využívá na potahování tablet. V žaludečním prostředí zajišťuje stabilitu a rozpouští se až v neutrálním či lehce alkalickém prostředí střeva a chrání tak tabletu před degradací v žaludečních šťávách. Velice zajímavě se jeví i nanopartikelární orální podání systémů formulovaných s Eudragitem® (cit.^{44,45}).

Dalším případem studovaných aplikací polymerů tohoto typu jsou pH-responzivní systémy narušující buněčnou membránu. Jedním typem jsou hydrofobní slabé polykyseliny, které jsou při neutrálním pH krevní plazmy rozpustné ve vodě ve formě solí. Po okyselení se jejich hydrofobicita zvýší a jako volné kyseliny naruší membrány stejně jako detergenty. Typickými příklady jsou poly(alkylakrylové kyseliny), např. polyethylakrylová kyselina, jejíž struktura^{25–27} je uvedena na obr. 2.

Pokud se zkombinují tyto částečně hydrofobní slabé polykyseliny, např. poly(*N*-methakryloyl-L-valin), poly(*N*-methakryloyl-L-fenylalanin) nebo poly(*N*-methakryloyl glycyl-L-leucin) s neiontovým surfaktantem jako je Brij98 (cit.^{41,42}), lze získat nanočástice s úzkou distribucí velikostí, které vykazují reverzibilní přechodové chování závislé na pH (nanočástice lze opakovaně rozpustit a znovu vytvořit).

Studován byl také „opačný“ micelární systém na bázi blokového kopolymeru poly(L-histidinu)^{34–38}. Při neutrálním pH krevní plazmy je poly(L-histidinový) blok lokalizován v jádře micely. Po endozomálním okyselení se z něj stává membránově aktivní polykation, který se díky hydrofilizaci dostává na povrch micely. Takové polykationy jsou membránově aktivní díky převažujícímu obsahu aniontových

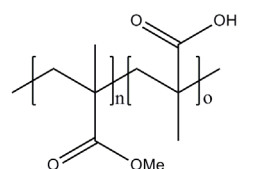
fosfolipidů v eukaryotických membránách. Proto je v tomto případě narušení membrány způsobeno především coulombickou interakcí, nikoliv hydrofóbní interakcí. Schopnost systému uniknout z endozómu při okyselení se také nazývá efekt „protonové houby“⁴⁶. Pro tento účel má poly(L-histidin)^{33–38} (obr. 2) obsahující imidazolové skupiny fyziologicky vhodnou hodnotu pK_a (cca 6,8). Takováto pH-responzivní činidla narušující membrány se používají k umožnění úniku systému z endozómu po jeho okyselení.

Poly(L-histidin) a podobné polymery byly použity jako hydrofóbní bloky při konstrukci nanočásticových a micelárních polymerních dopravních systémů na bázi amfifilních diblokových kopolymerů^{33,35,36,38}. Tyto systémy se po vložení hydrofóbních léčiv samsopřádávají do micel stabilních při neutrálním pH. V kyselém prostředí nádorového intersticiálního prostoru nebo endozómu se řetězce protonizují a hydrofilizují (v původně hydrofóbních blocích), což vede k rozpadu micel a řízenému uvolnění léčiva.

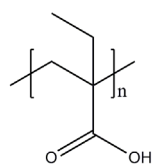
Bylo popsáno mnoho systémů založených na degradaci polymerních proléčiv způsobených změnou pH (většinou hydrolyzou pH labilní vazby), které vedou k cílenému uvolnění aktivních léčiv. Tyto systémy, používané především k cílené dopravě a řízenému uvolnění protinádorových látek, jsou předmětem jiných přehledných publikací^{28,47–50} a nebudou zde diskutovány.

Velice zajímavou možností se jeví kombinace pH- a termoresponzivity. Protonace/deprotonace způsobuje velké změny v polaritě celého polymeru, což posouvá teplotu fázové separace, která je také závislá na hydrofilně hydrofóbní rovnováze. Často studovanými polymery tohoto typu jsou poly(*N,N*-dialkylaminoethylmethakryláty), zejména poly(*N,N*-dimethylaminoethylmethakrylát) (PDMAEMA) a poly(*N,N*-diethylaminoethyl methakrylát) (PDEAEMA)^{51–54}. Při nízkém pH dochází k protonaci terciálního aminového dusíku a polymer je vodorozpustný v celém rozsahu teplot. Při neutrálním a alkalickém pH je díky tvorbě vodíkových vazeb PDMAEMA ve vodě sice také rozpustný, ale s dolní kritickou rozpouštěcí teplotou v rozmezí 32–52 °C v závislosti na molekulové hmotnosti polymeru. Naproti tomu hydrofóbnější PDEAEMA je ve vodě nerozpustný při laboratorní teplotě a neutrálním nebo alkalickém pH a rozpustný je pouze v kyselém prostředí v protonované formě.

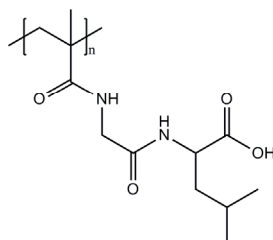
Nevýhody pH-responzivity vycházejí ze skutečnosti, že systém musí v mnoha případech (např. při dopravě do intersticiálního prostoru nádoru) reagovat na velice malou změnu hodnot pH (desetin jednotky pH). Je velice složité dosáhnout přesné hodnoty pH, protože protonace/deprotonace polymerů probíhá v širším rozsahu pH než u sloučenin s malou molekulovou hmotností (pK_a je ovlivněno okolními, zejména nabitými skupinami, a chemické okolí konkrétní skupiny a tím i její pK_a se tak mění v průběhu neutralizace). Tento problém je výraznější u statistických kopolymerů než u homopolymerů, např. pro poly(2-alkylakrylové kyseliny)^{25–27,55}. Mnoho polymerů citlivých na změnu pH (zejména kationtových nebo amfifilních) je navíc cytotoxických⁵⁵.



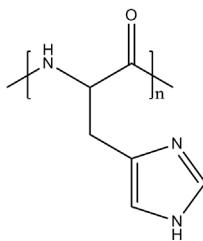
kopolymer methakrylové kyseliny a methylmethakrylátu



polyethylakrylová kyselina



poly(*N*-methakryloyl glycyl-L-leucin)



poly(L-histidin)

Obr. 2. Příklady pH-responzivních polymerů: Eudragit® L 100 (kopolymer methakrylové kyseliny a methylmethakrylátu 1:1, polyethylakrylová kyselina, poly(*N*-methakryloyl glycyl-L-leucin), poly(L-histidin)

3. Redoxní rezpozivita

V organismu jsou různá mikroprostředí, která se od sebe liší redoxním potenciálem, a to představuje možnost navrhnout redoxně-senzitivní polymerní systémy pro cílenou dopravu a řízené uvolňování léčiv.

Lze využít například rozdílu redoxního potenciálu mezi zdravou a zanícenou tkání, kde dochází k tvorbě reaktivních forem kyslíku aktivovanými makrofágy. Z tohoto důvodu se pro studium přenosu léčiv do zanícené tkáně a diagnostiky zánětu studují oxidačně degradovatelné polymery na bázi esterů arylboronové kyseliny^{56,57} (oxidativně degradovatelné na příslušné fenoly a kyselinu boritou) nebo polymery na bázi dialkylsulfidů (oxidace na hydrofilnější sulfoxidy a sulfony). Tyto oxidačně-responzivní polymery vytváří jádro micely, které se oxidací degraduje a hydrofilizuje. Příkladem polymerů boronových esterů schopných rozpadu za přítomnosti peroxidu vodíku jsou poly(amino polyester)⁵⁷ nebo systémy na bázi dextranu⁵⁶. Systémy na bázi dialkylsulfidů bývají založeny převážně na bázi poly(propylensulfidu)⁵⁸. Zajímavým případem jsou polymery obsahující diselenidové vazby, které jsou citlivé na oxidační i redukční prostředí^{59–62} a také na gama záření⁶³.

Nevýhodami oxidační degradability jsou nízké koncentrace reaktivních forem kyslíku v zanícené tkáni (spíše mikromolární než milimolární), které často nejsou dostačující k rozkladu dosud studovaných polymerů v reálných *in vivo* podmínkách. Diselenidy jsou navíc potenciálně toxické.

Vzhledem k hypoxickému prostředí v pevných nádorech nebo zvýšené koncentraci redukovaného glutathionu uvnitř buněk (více než 5 mmol l⁻¹) v porovnání s koncentrací v krevní plazmě (typicky mikromolární) mohou redukčně degradovatelné disulfidové systémy najít užití při cílené degradaci systému po průniku do tkáně pevného nádoru resp. internalizaci do buněk^{64,65}. Redukční prostředí spolu s oxyselením prostředí jsou aktivací mechanismy cysteinových katepsinů, které jsou důležité pro vnitrobuněčné trávení a účastní se mnoha patofyziologických procesů^{66,67}.

Většina redukčně odbouratelných systémů popsaných v literatuře je micelární nebo nanočásticové povahy a tyto systémy jsou navrženy tak, aby vně buněk byly stabilní a aby aktivní obsah (léčivo, nukleová kyselina) uvolnily až uvnitř buňky. Tento princip je založen na disulfidových vazbách, respektive na rovnováze vazby disulfid-thiol^{1–3}.

Disulfidová vazba může být v polymeru v hlavním řetězci (polyestery obsahující disulfid^{68,69}, polyamidy⁷⁰ nebo polyuretany, v takovém případě je polymer degradován na fragmenty o nízké molekulové váze) nebo může sloužit jako síťovadlo pro micely⁷¹ nebo hydrogely⁷² (v takovém případě mají fragmenty větší molekulovou hmotnost). Případně může disulfid tvořit vazbu mezi micelárním jádrem a obalem, kde dojde vlivem redukčního prostředí k uvolnění hydrofilní ochranné slupky a kde zpřístupnění membránově aktivního jádra napomůže úniku systému z endozómu po internalizaci do buněk⁷³.

Redoxní senzitivita polymerů může být dále kombinována např. s termoresponzivitou pomocí kopolymerizace monomerní jednotky obsahující ferrocen a termoresponzivního polymeru¹³. Hydrofóbní ferrocen s nulovým nábojem se po oxidaci stane hydrofilním ferrocenem 1+ (oxidace dvojmocného železa na trojmocné).

Nevýhody redukčně degradovatelných vazeb, především disulfidů, jsou v jejich nedostatečné stabilitě v krevní plazmě. I zde se totiž vyskytují volné nízkomolekulární thioly, byť v podstatně menší koncentraci než v intracelulárním prostředí (viz výše) a také jsou tu thiolové skupiny na sérovém albuminu. Za fyziologických podmínek je na molekule lidského sérového albuminu v průměru asi 0,6–0,7 volných thiolových skupin. To odpovídá celkové sérové koncentraci cca 0,42 mmol l⁻¹ SH skupin, které jsou vysoce reaktivní. Většina buněk má také enzymy navázané na vnější membránu, které katalyzují thiol-disulfidovou výměnu a redukci disulfidu, což způsobuje snížení stability takových systémů^{64,65,72}.

4. Závěr

Účelem tohoto článku je představit možnosti, ale také omezení aplikace polymerů citlivých na vnější podněty v dopravních systémech pro léčiva, radionuklidy a geny. Pokud jde o další vývoj v této oblasti, tak pH-responzivní polymery budou pravděpodobně nejčastěji využívány v nádorových aplikacích (pH-řízené uvolňování, rozklad v maligních tkáních) a v tradičních systémech pro perorální podání. Redoxní rezpozivita bude více studována v případech zánětlivých tkání a nádorové diagnostiky a terapie. Kombinace několika rezpozivit je využitelná pouze v případech, kdy každá z nich ovlivňuje a přímo zvyšuje efekt jiné rezpozivity. Kombinace inspirovaná virovou kapsidou kombinující pH a redoxní senzitivitu se zdá být velice slibná při přenosu intracelulárně aktivních látek a je výzvou do budoucna.

Vypracováno s finanční podporou Grantové agentury České republiky, grantu č. 13-08336S, Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky, grantu č. LH14292, a Akademie věd České republiky, grantu č. M200501201.

LITERATURA

1. Zhang Q., Ko N. R., Oh J. K.: *Chem. Commun.* 48, 7542 (2012).
2. Kelley E. G., Albert J. N. L., Sullivan M. O., Epps T. H.: *Chem. Soc. Rev.* 42, 7057 (2013).
3. Zhang J. X., Li X. D., Li X. H.: *Prog. Polym. Sci.* 37, 1130 (2012).
4. Gogoi M., Sarma H. D., Bahadur D., Banerjee R.: *Nanomed.* 9, 955 (2014).
5. Gnirss K., Kuhl A., Karsten C., Glowacka I., Bertram S., Kaup F., Hofmann H., Pohlmann S.: *Virology* 424, 3 (2012).

6. Kawano M. A., Xing L., Tsukamoto H., Inoue T., Handa H., Cheng R. H.: *J. Biol. Chem.* 284, 34703 (2009).
7. Ruiz M. C., Aristimuno O. C., Diaz Y., Pena F., Chemello M. E., Rojas H., Ludert J. E., Michelangeli F.: *Virus Res.* 130, 140 (2007).
8. Clapham D. E.: *Cell* 131, 1047 (2007).
9. Ishizu K. I., Watanabe H., Han S. I., Kanesashi S. N., Hoque M., Yajima H., Kataoka K., Handa H.: *J. Virol.* 75, 61 (2001).
10. Newcomb W. W., Jones L. M., Dee A., Chaudhry F., Brown J. C.: *Virology* 431, 71 (2012).
11. Simon C., Klose T., Herbst S., Han B. G., Sinz A., Glaeser R. M., Stubbs M. T., Lilie H.: *J. Biol. Chem.* 289, 10411 (2014).
12. Schattling P., Jochum F. D., Theato P.: *Polym. Chem.* 5, 25 (2014).
13. Tonhauser C., Alkan A., Schomer M., Dingels C., Ritz S., Mailander V., Frey H., Wurm F. R.: *Macromolecules* 46, 647 (2013).
14. Foster T. J., Norton I. T.: *Designing Functional Foods: Measuring and Controlling Food Structure Breakdown and Nutrient Absorption* 601 (2009).
15. Lalles J. P., Bosi P., Janczyk P., Koopmans S. J., Torrallardona D.: *Animal* 3, 1625 (2009).
16. Strube M. L., Meyer A. S., Boye M.: *Anim. Nutr. Feed Technol.* 13, 441 (2013).
17. Bhagat M., Halligan S., Sofou S.: *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13, 1306 (2012).
18. Kharashvili G., Simkova D., Bouchalova K., Gachechiladze M., Narsia N., Bouchal J.: *Cancer Cell Int.* 14, (2014).
19. Zhu L. P., Smith P. P., Boyes S. G.: *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* 51, 1062 (2013).
20. Nelson C. E., Kintzing J. R., Hanna A., Shannon J. M., Gupta M. K., Duvall C. L.: *ACS Nano* 7, 8870 (2013).
21. Dai S., Ravi P., Tam K. C.: *Soft Matter* 4, 435 (2008).
22. Park I. K., Singha K., Arote R. B., Choi Y. J., Kim W. J., Cho C. S.: *Macromol. Rapid Commun.* 31, 1122 (2010).
23. Roy S. G., De P.: *J. Appl. Polym. Sci.* 131, (2014).
24. Zheng H. Q., Xing L., Cao Y. Y., Che S. A.: *Coord. Chem. Rev.* 257, 1933 (2013).
25. Duvall C. L., Convertine A. J., Benoit D. S. W., Hoffman A. S., Stayton P. S.: *Mol. Pharm.* 7, 468 (2010).
26. Lackey C. A., Murthy N., Press O. W., Tirrell D. A., Hoffman A. S., Stayton P. S.: *Bioconjugate Chem.* 10, 401 (1999).
27. Lackey C. A., Press O. W., Hoffman A. S., Stayton P. S.: *Bioconjugate Chem.* 13, 996 (2002).
28. Yoshida T., Lai T. C., Kwon G. S., Sako K.: *Expert Opin. Drug Delivery* 10, 1497 (2013).
29. Halacheva S. S., Adlam D. J., Hendow E. K., Freemont T. J., Hoyland J., Saunders B. R.: *Biomacromolecules* 15, 1814 (2014).
30. Halacheva S. S., Freemont T. J., Saunders B. R.: *J. Mater. Chem. B* 1, 4065 (2013).
31. Lay C. L., Kumar J. N., Liu C. K., Lu X. H., Liu Y.: *Macromol. Rapid Commun.* 34, 1563 (2013).
32. Thakral S., Thakral N. K., Majumdar D. K.: *Expert Opin. Drug Delivery* 10, 131 (2013).
33. Johnson R. P., John J. V., Kim I.: *J. Appl. Polym. Sci.* 131, (2014).
34. Hwang J. H., Choi C. W., Kim H. W., Kim D. H., Kwak T. W., Lee H. M., Kim C. H., Chung C. W., Jeong Y. I., Kang D. H.: *Int. J. Nanomed.* 8, 3197 (2013).
35. Lee Y. J., Kang H. C., Hu J., Nichols J. W., Jeon Y. S., Bae Y. H.: *Biomacromolecules* 13, 2945 (2012).
36. Liu Y. J., Feng L. X., Liu T. X., Zhang L., Yao Y., Yu D. X., Wang L. L., Zhang N.: *Nanoscale* 6, 3231 (2014).
37. Qiu L. P., Li Z., Qiao M. X., Long M. M., Wang M. Y., Zhang X. J., Tian C. M., Chen D. W.: *Acta Biomater.* 10, 2024 (2014).
38. Wu H., Zhu L., Torchilin V. P.: *Biomaterials* 34, 1213 (2013).
39. Li Y. B., Li H. X., Sun Y. T., Chen X. D., Zhu Y. B.: *Appl. Spectrosc.* 64, 682 (2010).
40. Suleimenov I., Mun G., Panchenko S., Obukhova P., v knize: *Materials Science and Mechanical Engineering* (Zhang T., Wang T. ed.), vol. 467, 52 (2014), DOI 10.4028/www.scientific.net/AMM.467.52.
41. Filippov S. K., Starovoytova L., Konak C., Hruba M., Mackova H., Karlsson G., Stepanek P.: *Langmuir* 26, 14450 (2010).
42. Filippov S., Hruba M., Konak C., Mackova H., Spirikova M., Stepanek P.: *Langmuir* 24, 9295 (2008).
43. Bauer K. H.: *Med. Klin.* 94, 12 (1999).
44. Singh G., Pai R. S.: *J. Pharm. Pharmacol.* 66, 1062 (2014).
45. Xu M. X., Sun M. J., Qiao H. Z., Ping Q. N., Elamin E. S.: *Int. J. Pharm.* 468, 165 (2014).
46. Akinc A., Thomas M., Klibanov A. M., Langer R.: *J. Gene Med.* 7, 657 (2005).
47. Liu J., Huang Y. R., Kumar A., Tan A., Jin S. B., Mozhi A., Liang X. J.: *Biotechnol. Adv.* 32, 693 (2014).
48. Meng F. H., Zhong Y. A., Cheng R., Deng C., Zhong Z. Y.: *Nanomedicine* 9, 487 (2014).
49. Nakayama M., Akimoto J., Okano T.: *J. Drug Targeting* 22, 584 (2014).
50. Ulbrich K., Subr V.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 56, 1023 (2004).
51. Cao Y. Z., Liu N., Fu C. K., Li K., Tao L., Feng L., Wei Y.: *ACS Appl. Mater. Interfaces* 6, 2026 (2014).
52. Luo S. Z., Han M. C., Cao Y. H., Ling C. X., Zhang Y. Y.: *Colloid Polym. Sci.* 289, 1243 (2011).
53. Tang J. T., Lee M. F. X., Zhang W., Zhao B. X., Berry R. M., Tam K. C.: *Biomacromolecules* 15, 3052 (2014).
54. Tang X. D., Liang X. C., Gao L. C., Fan X. H., Zhou Q. F.: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 48, 2564 (2010).

55. Yessine M. A., Lafleur M., Meier C., Petereit H. U., Leroux J. C.: *Biochim. Biophys. Acta* 1613, 28 (2003).
56. Broaders K. E., Grandhe S., Frechet J. M. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 133, 756 (2011).
57. Song C. C., Ji R., Du F. S., Li Z. C.: *Macromolecules* 46, 8416 (2013).
58. Napoli A., Valentini M., Tirelli N., Muller M., Hubbell J. A.: *Nat. Mater.* 3, 183 (2004).
59. Sun T. B., Jin Y., Qi R., Peng S. J., Fan B. Z.: *Macromol. Chem. Phys.* 214, 2875 (2013).
60. Sun T. B., Jin Y., Qi R., Peng S. J., Fan B. Z.: *Polym. Chem.* 4, 4017 (2013).
61. Wang L., Cao W., Yi Y., Xu H. P.: *Langmuir* 30, 5628 (2014).
62. Xu H. P., Cao W., Zhang X.: *Acc. Chem. Res.* 46, 1647 (2013).
63. Cao W., Gu Y. W., Meineck M., Xu H. P.: *Chem. Asian J.* 9, 48 (2014).
64. Phillips D. J., Gibson M. I.: *Antioxid. Redox Signaling* 21, 786 (2014).
65. Huo M., Yuan J., Tao L., Wei Y.: *Polym. Chem.* 5, 1519 (2014).
66. Dehrmann F. M., Elliott E., Dennison C.: *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 377, 391 (1996).
67. vanderStappen J. W. J., Williams A. C., Maciewicz R. A., Paraskeva C.: *Int. J. Cancer* 67, 547 (1996).
68. Ping S., Hong D., Li-long G., Wei-pu Z., Xiao-dong L., Zhi-quan S.: *Acta Polym. Sinica* 789 (2012).
69. Pinnel P., Mendez-Nelson A., Noh S. M., Nam J. H., Oh J. K.: *Macromol. Chem. Phys.* 213, 678 (2012).
70. Hruby M., Konak C., Ulbrich K.: *Colloid Polym. Sci.* 285, 569 (2007).
71. Sun X. C., Yang H., Wang J. Z., Ma R. J., An Y. L., Shi L. Q.: *Chem. J. Chin. Univ.-Chin.* 35, 1570 (2014).
72. Vetrik M., Hruby M., Pradny M., Michalek J.: *Polym. Degrad. Stab.* 96, 892 (2011).
73. Guo X., Shi C. L., Yang G., Wang J., Cai Z. H., Zhou S. B.: *Chem. Mater.* 26, 4405 (2014).

M. Hrubý, S. K. Filippov, V. Felklová, and P. Štěpánek
(*Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague*): **Nature-Inspired Stimuli-Responsive Polymers for Drug Delivery**

The review introduces potential advantages and limitations of applications of stimuli-responsive polymers for delivery of drugs, radionuclides and genes. Special emphasis is put on pH- and redox-responsive systems. Virus-inspired systems combining pH-responsivity and reductive degradability are especially promising in the delivery of substances bioactive in the cells.