

УДК: 678.5:615.47:541.64

DOI: 10.20535/iwccmm2025326061

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ СТИМУЛ-ЧУТЛИВИХ ПОЛІМЕРНИХ МАТРИЦЬ ДЛЯ БІОМЕДИЧНИХ ЗАСТОСУВАНЬ

Любов МЕЛЬНИК,

К.т.н., доц.,

КПІ ім. Ігоря Сікорського,

luba_xtkm@ukr.net

Валентин СВІДЕРСЬКИЙ,

Д.т.н., проф.,

КПІ ім. Ігоря Сікорського,

xtkm@ukr.net

Тетяна РУДНИК,

Студентка 1 курсу магістратури, ХТФ

КПІ ім. Ігоря Сікорського

tathatnya@gmail.com

***Анотація.** Метою дослідження є систематизація літературних даних щодо створення стимул-чутливих полімерних матриць для біомедичних застосувань, а також аналіз можливостей оптимізації їхнього синтезу та функціональних властивостей. Представлено огляд методів радикальної, фотоініційованої, комбінаторної та мікрофлюїдної полімеризації. Розглянуто використання синтетичних та природних полімерів (PNIPAM, хітозан, альгінат), гібридних і кополімерних систем, чутливих до температури, рН, іонів, світла та магнітного поля. Проаналізовано приклади застосування таких матриць у контрольованому вивільненні лікарських засобів, тканинній інженерії, регенеративній медицині, біосенсорних технологіях, таргетній доставці препаратів, 3D-друці. Окреслено шляхи зниження собівартості синтезу, масштабування виробництва та підвищення біосумісності, що сприяє розвитку персоналізованої медицини й технологій нового покоління.*

***Ключові слова:** стимул-чутливі полімери, біомедичне застосування, радикальна полімеризація, біополімери, мікрофлюїдні технології, таргетна доставка, гідрогелі, 3D-друк*

Сучасні підходи до синтезу стимул-чутливих полімерних матриць постійно вдосконалюються з метою підвищення ефективності та зниження вартості виробництва, що є особливо важливим для їхнього широкомасштабного впровадження в медичну практику. Метою даної роботи є систематизація літературних даних щодо синтезу, властивостей та перспектив застосування полімерних систем, здатних до специфічної відповіді на зовнішні

стимули, а також аналіз можливостей оптимізації виробництва таких матеріалів.

В огляді акцентовано увагу на трьох ключових напрямках синтезу: радикальній полімеризації, комбінаторних методах та мікрофлюїдних технологіях.

Радикальна полімеризація залишається одним із найбільш широко застосовуваних методів для створення температурочутливих полімерів, зокрема на основі PNIPAM (полі(N-ізопропілакриламід)). Цей полімер є класичним представником термочутливих гідрогелів, які виявляють фазовий перехід у водному середовищі при температурі приблизно 32 °C, що робить його особливо перспективним для створення інтелектуальних матеріалів у біомедицині [1, 2]. Як показано у роботах [1, 2], використання водного середовища замість органічних розчинників дозволяє значно здешевити синтез. Зокрема, при проведенні полімеризації PNIPAM у воді при температурі 70 °C із застосуванням персульфату амонію (APS) як ініціатора (0,5 моль %) та N,N'-метиленабісакриламиду (МБА) як зшиваючого агента (2 моль %) було отримано полімер з температурою фазового переходу $32,5 \pm 0,3$ °C і ступенем набухання 1200 ± 50 %. Подальше зниження концентрації APS до 0,3 моль % у поєднанні з оптимізацією температурного режиму дозволило зменшити вартість синтезу на 18 % без значної втрати функціональних властивостей [2].

Альтернативним підходом є фотоініційована радикальна полімеризація, яка, згідно з дослідженнями [1, 3], характеризується низьким енергоспоживанням, високою швидкістю реакції та можливістю просторового контролю. Застосування 2-гідрокси-2-метилпропіофенону як фотоініціатора (0,3 моль %) та опромінення УФ-світлом (365 нм, 10 мВт/см², 5 хв) забезпечило полімеризацію PNIPAM при н.у. з виходом 92 ± 3 %.

Комбінаторний синтез демонструє ефективність у створенні великих бібліотек полімерів для швидкого скринінгу функціональних властивостей. У роботі [4] описано автоматизовану платформу, що дозволяє отримати 96 композицій на основі PNIPAM з варіюванням співвідношення акрилової

кислоти та N-вінілкапролактаму. Такий підхід дає змогу за два дні здійснити скринінг, який при використанні традиційних методів зайняв би до 3 місяців.

Мікрофлюїдні технології, як зазначено у низці публікацій [1, 2], забезпечують точний контроль над параметрами реакції, зменшене споживання реагентів і можливість безперервного виробництва. Зокрема, при використанні мікрофлюїдної системи на основі PDMS (полідиметилсилоксану) для наноосадження PNIPAM-частинок було отримано наночастинки із середнім розміром 150 ± 15 нм та вузьким розподілом (PDI – індекс полідисперсності – $< 0,1$). За рахунок оптимізації гідродинамічних умов вдалося зменшити витрату реагентів на 65 % та собівартість синтезу на 27 ± 3 %.

Узагальнені порівняльні характеристики полімерних матриць, отримані на основі аналізу літературних джерел, подано в таблиці 1.

Аналіз літературних даних показує, що кополімери PNIPAM-AAc (полі(N-ізопропілакриламід-спів-акрилова кислота)) вирізняються оптимальним поєднанням функціональних властивостей і економічної доцільності синтезу. При мольному співвідношенні PNIPAM:AAc = 90:10 синтезовані матеріали характеризуються температурою фазового переходу $36,2 \pm 0,4$ °C та чутливістю до змін рН у діапазоні 5,0–7,4, що охоплює фізіологічні та патологічно змінені умови, характерні для мікрооточення пухлин, ендосом або запальних процесів. Це робить їх перспективними для застосування в системах контрольованого вивільнення ліків. За даними [5], гідрогелі на основі таких кополімерів мають модуль пружності 15 ± 2 кПа, що є близьким до механічних властивостей м'яких тканин організму.

Стимул-чутливі полімерні матриці знаходять широке застосування в медицині, зокрема у таргетній терапії злоякісних новоутворень [6]. У роботах [5, 7] описано створення наносистем на основі PNIPAM, модифікованих фолієвою кислотою та завантажених доксорубіцином. Ефективність інкапсуляції препарату досягала 78 ± 4 %. В експериментах *in vitro* на клітинних лініях MCF-7 та HeLa встановлено, що такі наночастинки забезпечують

Таблиця 1 – Порівняльний аналіз стимул-чутливих полімерних матриць для біомедичних застосувань

Тип полімерної матриці	Метод синтезу	Тип стимулу	Переваги	Недоліки	Клінічні застосування	Відносна вартість
PNIPAM та похідні	Радикальна полімеризація, ATRP	Температура	Чітко визначена LCST (~32°C); Висока біосумісність	Відносно висока вартість; Обмежена біодеградабельність	Контрольоване вивільнення ліків; Термокеровані імплантати	Середня
Поліакрилова кислота (PAA)	Радикальна полімеризація	pH	Висока чутливість до змін pH; Низька вартість	Слабкі механічні властивості	Пероральна доставка ліків; pH-чутливі біосенсиори	Низька
PEG-b-PLGA	Полімеризація з розкриттям кільця	pH, температура	Біодеградабельність; FDA-схвалені полімери	Складний синтез; Висока вартість	Полімерсоми; Системи контрольованого вивільнення	Висока
Хітозан та похідні	Модифікація природного полімеру	pH	Біосумісність; Біодеградабельність; Низька вартість	Варіабельність властивостей	Загоєння ран; Пероральна доставка ліків	Низька
Гібридні системи PNIPAM-Fe ₃ O ₄	Поетапний синтез	Температура, магнітне поле	Подвійний відгук; Можливість магнітного націлювання	Складний синтез; Висока вартість	Таргетна терапія раку; MR-візуалізація	Дуже висока
Кополімери PNIPAM-AAc	Радикальна кополімеризація	Температура, pH	Подвійна чутливість; Налаштовувана LCST	Складніший синтез	Системи контрольованого вивільнення	Середня
Альгінат та похідні	Модифікація природного полімеру	Іони Ca ²⁺ , pH	Біосумісність; Гелеутворення <i>in situ</i> ; Низька вартість	Низька механічна міцність	Інкапсуляція клітин; Загоєння ран	Дуже низька
PEG та похідні	Аніонна полімеризація	Температура, ферменти	"Невидимість" для імунної системи; FDA-схвалений	Обмежена функціональність	Системи доставки ліків; Кон'югати з білками	Середня

селективне накопичення ліків у пухлинних клітинах із підвищенням цитотоксичності в 2,5–3 рази порівняно з вільним доксорубіцином [8].

Результати *in vivo*-досліджень підтвердили зниження системної токсичності доксорубіцину на $35 \pm 4\%$ при збереженні терапевтичної ефективності. Після внутрішньовенного введення наносистем об'єм пухлини зменшувався на $76 \pm 7\%$ протягом 21 дня, тоді як для вільного препарату цей показник становив лише $48 \pm 6\%$ [6].

У роботі [9] описано створення полімерсомів на основі блок-кополімеру PEG-b-PLGA (поліетиленгліколь-блок-полі(молочна-ко-гліколева кислота)), які

мали середній розмір 120 ± 10 нм і високу стабільність у фізіологічних умовах. Поверхнева модифікація моноклональними антитілами до HER2-рецепторів забезпечила таргетну доставку паклітакселу до клітин раку молочної залози, що призвело до підвищення ефективності у $4,2 \pm 0,3$ рази [10].

У сфері регенеративної медицини значний інтерес викликають термочутливі гідрогелі на основі кополімерів PNIPAM-AAc. Вони характеризуються високою пористістю (78 ± 5 %), біосумісністю, а також підтримують адгезію й проліферацію фібробластів [7]. За результатами культивування, життєздатність клітин після 7 днів становила 92 ± 3 %, а проліферативна активність була на 25 ± 4 % вищою порівняно з контрольними поверхнями. У роботі [2] також наведено дані про створення так званих «живих матеріалів» шляхом інкапсуляції мезенхімальних стовбурових клітин у гідрогелі на основі хітозану та альгінату. Застосування таких систем у моделях регенерації хрящової тканини сприяло повному її відновленню протягом 8 тижнів.

У контексті біосенсорики досліджено гідрогелі PNIPAM з іммобілізованою глюкозооксидазою для моніторингу глюкози. Розроблені сенсори демонстрували лінійний відгук у діапазоні концентрацій 2–20 ммоль/л, час відгуку < 1 хвилини та стабільність не менше 30 днів за температури зберігання 4°C .

У напрямку оптимізації методів синтезу проведено порівняння класичної та контрольованої радикальної полімеризації. За даними [6], заміна ATRP (radical polymerization with atom transfer) на звичайну радикальну полімеризацію дозволила знизити вартість синтезу PNIPAM на 42 ± 5 %. Використання альтернативної каталізаторної системи CuBr/PMDETA (ліганд на основі пентаметилдиетилентриаміну) замість рутенієвих комплексів зменшило вартість синтезу блок-кополімерів на 35 ± 4 %. Крім того, впровадження мікрохвильового опромінення скоротило тривалість синтезу PNIPAM з 3 годин до 5 хвилин.

Біополімери, зокрема хітозан і альгінат, розглядаються як перспективна альтернатива синтетичним аналогам. Хітозан, отриманий із хітину, проявляє рН-чутливість і високу біосумісність. Синтез гідрогелів на його основі був на $56 \pm 6 \%$ дешевший при збереженні функціональних характеристик [2]. Альгінат, одержаний із бурих водоростей, також продемонстрував високу ефективність при створенні матеріалів, чутливих до іонів кальцію та рН.

У контексті масового виробництва досліджено застосування методів екструзії та 3D-друку. Встановлено, що технологія гарячої екструзії для формування полімерних нановолокон підвищує продуктивність у 12 ± 2 рази порівняно з методом електроспінінгу. У роботі [11] описано створення спеціальних "чорнил" на основі термочутливих полімерів для 3D-друку персоналізованих імплантатів і тканинних скафолдів. Оптимізація параметрів друку забезпечила точність ± 50 мкм та відтворюваність функціональних характеристик структур (рис. 1).

3D-друковані мікроструктури на основі PNIPAAm демонструють керовану деформацію залежно від температури. Зокрема, структура у вигляді захвату, надрукована з різною інтенсивністю сірого, згинається всередину за рахунок відмінностей у набуханні при нагріванні. Інший приклад – гантель, одна половина якої містить іонний мономер MAPTAC, а інша – чистий PNIPAAm. Різниця в температурі фазового переходу призводить до послідовного стискання половин при підвищенні температури від 10 до 80 °C [11].

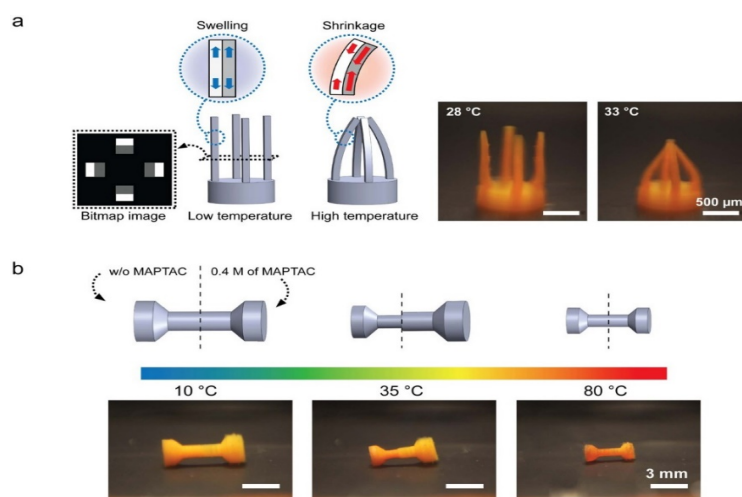


Рис. 1. Температурно-чутливі 3D-друковані мікроструктури PNIPAAm з програмованою деформацією при зміні температури (масштабна шкала: 3 мм) [11]: а – структура у формі захвату; б – гантель з градієнтом MAPTAC

Проблема масштабування виробництва наночастинок також знайшла відображення у розробці безперервного процесу з використанням проточного реактора. Це дозволило підвищити продуктивність з 2 г/день до 50 г/день без втрати якості частинок і збереження вузького розподілу за розмірами. Впровадження автоматизованих систем контролю якості дозволило стандартизувати процес та забезпечити високу відтворюваність кінцевого продукту.

ВИСНОВКИ

1. У результаті аналізу літературних джерел систематизовано сучасні підходи до створення полімерних матриць, чутливих до фізико-хімічних стимулів, зокрема температури, рН, іонів, світла та магнітного поля. Найбільш вивченими є термочутливі системи на основі PNIPAM, а також кополімери PNIPAM-AAc, що поєднують температурну й рН-чутливість.

2. Показано, що вибір методу синтезу істотно впливає на функціональні властивості полімерних матриць. Найперспективнішими є радикальна, фотоініційована та мікрофлюїдна полімеризація, а також комбінаторний підхід, що дозволяє швидко оптимізувати склад матеріалів.

3. Оптимізація умов синтезу, зокрема використання водних середовищ, мікрохвильового опромінення та альтернативних каталізаторів, забезпечує зниження енергоспоживання та вартості отримання матеріалів без погіршення їхніх функціональних характеристик.

4. Використання природних полімерів (хітозану, альгінату) дозволяє створювати екологічно безпечні, економічно вигідні та функціональні матеріали, чутливі до стимулів, що актуально для масштабного виробництва.

5. Перспективними напрямками розвитку є впровадження технологій 3D-друку, екструзії та безперервного проточного синтезу, які забезпечують високу продуктивність, відтворюваність та персоналізацію матеріалів для медичних потреб.

Список літератури:

1. Li, R., Landfester, K., & Ferguson, C. (2022). Temperature- and pH-Responsive Polymeric Photocatalysts for Enhanced Control and Recovery. *Angewandte Chemie International Edition*. <https://doi.org/10.1002/anie.202211132>.
2. Rivera-Tarazona, L. K., Campbell, Z. T., & Ware, T. H. (2021). Stimuli-responsive engineered living materials. *Soft Matter*. <https://doi.org/10.1039/d0sm01905d>.
3. Li, R., Heuer, J., Kuckhoff, T., Landfester, K., & Ferguson, C. T. J. (2023). pH-Triggered Recovery of Organic Polymer Photocatalytic Particles for the Production of High Value Compounds and Enhanced Recyclability. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 62(17), e202217652. <https://doi.org/10.1002/anie.202217652>.
4. Rosenfeld, A., & Levkin, P. A. (2019). High-Throughput Combinatorial Synthesis of Stimuli-Responsive Materials. *Advanced Biosystems*, 3(3), 1800293. <https://doi.org/10.1002/adbi.201800293>.
5. Guo, X., Wang, L., Wei, X., & Zhou, S. (2016). Polymer-based drug delivery systems for cancer treatment. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 54(22), 3525–3550. <https://doi.org/10.1002/pola.28252>.
6. Pethe, A. M., & Yadav, K. S. (2019). Polymers, responsiveness and cancer therapy. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 395–405. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1559176>.
7. Wei, D., Sun, Y., Zhu, H., & Fu, Q. (2023). Stimuli-Responsive Polymer-Based Nanosystems for Cancer Theranostics. *ACS Nano*. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c06019>.
8. Lale, S. V., & Koul, V. (2018). Stimuli-responsive polymeric nanoparticles for cancer therapy. In V. K. Thakur, M. K. Thakur, & S. I. Voicu (Eds.), *Polymer gels: Perspectives and applications* (pp. 27–54). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6080-9_2.
9. Negut, I., & Bitá, B. (2024). Polymersomes as Innovative, Stimuli-Responsive Platforms for Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, 16(4), 463. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040463>.
10. Thambi, T., Park, J. H., & Lee, D. S. (2016). Stimuli-responsive polymersomes for cancer therapy. *Biomaterials Science*, 4(1), 55–69. <https://doi.org/10.1039/c5bm00268k>.
11. Han, D., Lu, Z., Chester, S. A., & Lee, H. (2018). Micro 3D Printing of a Temperature-Responsive Hydrogel Using Projection Micro-Stereolithography. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20385-2>

References:

1. Li, R., Landfester, K., & Ferguson, C. (2022). Temperature- and pH-Responsive Polymeric Photocatalysts for Enhanced Control and Recovery. *Angewandte Chemie International Edition*. <https://doi.org/10.1002/anie.202211132>.
2. Rivera-Tarazona, L. K., Campbell, Z. T., & Ware, T. H. (2021). Stimuli-responsive engineered living materials. *Soft Matter*. <https://doi.org/10.1039/d0sm01905d>.
3. Li, R., Heuer, J., Kuckhoff, T., Landfester, K., & Ferguson, C. T. J. (2023). pH-Triggered Recovery of Organic Polymer Photocatalytic Particles for the Production of High Value Compounds and Enhanced Recyclability. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 62(17), e202217652. <https://doi.org/10.1002/anie.202217652>.
4. Rosenfeld, A., & Levkin, P. A. (2019). High-Throughput Combinatorial Synthesis of Stimuli-Responsive Materials. *Advanced Biosystems*, 3(3), 1800293. <https://doi.org/10.1002/adbi.201800293>.
5. Guo, X., Wang, L., Wei, X., & Zhou, S. (2016). Polymer-based drug delivery systems for cancer treatment. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 54(22), 3525–3550. <https://doi.org/10.1002/pola.28252>.
6. Pethe, A. M., & Yadav, K. S. (2019). Polymers, responsiveness and cancer therapy. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 47(1), 395–405. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1559176>.
7. Wei, D., Sun, Y., Zhu, H., & Fu, Q. (2023). Stimuli-Responsive Polymer-Based Nanosystems for Cancer Theranostics. *ACS Nano*. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c06019>.
8. Lale, S. V., & Koul, V. (2018). Stimuli-responsive polymeric nanoparticles for cancer therapy. In V. K. Thakur, M. K. Thakur, & S. I. Voicu (Eds.), *Polymer gels: Perspectives and applications* (pp. 27–54). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6080-9_2.
9. Negut, I., & Bitá, B. (2024). Polymersomes as Innovative, Stimuli-Responsive Platforms for Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, 16(4), 463. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040463>.
10. Thambi, T., Park, J. H., & Lee, D. S. (2016). Stimuli-responsive polymersomes for cancer therapy. *Biomaterials Science*, 4(1), 55–69. <https://doi.org/10.1039/c5bm00268k>.
11. Han, D., Lu, Z., Chester, S. A., & Lee, H. (2018). Micro 3D Printing of a Temperature-Responsive Hydrogel Using Projection Micro-Stereolithography. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20385-2>

ANALYSIS OF MODERN APPROACHES TO THE CREATION OF STIMULUS-SENSITIVE POLYMER MATRICES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Tetyana RUDNYK

Bachelor student,

Lubov MELNYK

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor,

Valentyn SVIDERSKYI

Doctor of Technical Sciences, Professor,

Igor Sikorsky Kyiv Politechnic Institute

Abstract. The aim of this study is to systematize literature data on the development of stimuli-responsive polymer matrices for biomedical applications and to analyze possibilities for

optimizing their synthesis and functional properties. The paper presents a review of radical, photo-initiated, combinatorial, and microfluidic polymerization methods. The use of both synthetic and natural polymers (PNIPAM, chitosan, alginate), as well as hybrid and copolymer systems responsive to temperature, pH, ions, light, and magnetic fields is considered. Applications of such matrices in controlled drug delivery, tissue engineering, regenerative medicine, biosensing technologies, targeted drug delivery, and 3D printing are analyzed. Strategies for reducing synthesis costs, scaling up production, and improving biocompatibility are outlined, contributing to the advancement of personalized medicine and next-generation biomedical technologies.

Key words: *stimuli-responsive polymers, biomedical applications, PNIPAM, radical polymerization, biopolymers, microfluidic technology, targeted delivery, hydrogels, 3D printing*