

ХІМІЧНІ НАУКИ

Кучинська Д.А.

студентка,

Науковий керівник: Ляшок І.О.

кандидат технічних наук, доцент,

Київський національний університет технологій та дизайну

СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКІВ НА ОСНОВІ ПОЛІМЕРІВ ДЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ

Використання систем доставки ліків (DDS) може запропонувати важливі «прориви» в галузі хіміотерапії. Загалом, DDS дозволяє доставляти активну сполуку в контрольований спосіб (час і швидкість вивільнення) і дозволяє підтримувати концентрацію лікарського засобу в організмі у більш прийнятному терапевтичному вікні [2]. DDS може бути сформована у формі частинок (мікрочастинки, наночастинки, міцели, ліпосоми), які призначаються через загальні шляхи (наприклад, пероральний, легеневий) або можуть бути використані у вигляді імплантатів, як ін'єкційні та хірургічні [1].

Полімери, як природні, так і синтетичні, завдяки їх універсальності та характеристикам широко використовуються при розробці DDS. Природні полімери є високобіосумісними та біорозкладними. Зокрема, біоабсорбційні синтетичні полімери мають особливе значення в розробці DDS, оскільки вони (або продукти їх розкладу) можуть бути метаболізовані в біологічному середовищі [5].

Цей огляд має на меті охарактеризувати різні DDS, підготовлені з використанням біоабсорбних полімерів у галузі терапії раку.

Біоабсорбуючі полімери можуть бути визначені як полімери, які зазнають перетворення в біологічному середовищі, наприклад, фагоцитоз через клітинну активність [5]. Біоабсорбційні матеріали, які звичайно використовуються при терапії онкологічних захворювань, – це поліефіри, поліангідриди, поліфосфоефіри, полісахариди та білки (наприклад, альбумін, желатин).

Природні полімери можна розділити на два основні класи: білки та полісахариди. З структурної точки зору білки є молекулами високої молекулярної маси, в яких α -амінокислотні залишки з'єднані між собою амідними зв'язками і зазвичай представляють тривимірну складену структуру [2]. Альбумін та желатин є білками, що мають велике значення для приготування DDS для лікування раку. Альбумін є найбагатшим білком у плазмі крові людини, що становить 50% його загальної маси. Людський сироватковий альбумін має безліч функцій в організмі людини [3]. Серед них можна назвати наступне: солюбілізація довгих ланцюгових жирних кислот, зв'язуюча речовина для білірубину, транспортування іонів металів в кровотоці, і головна відповідальність за колоїдний осмотичний тиск крові [4]. У контексті

терапії раком гіалуронова кислота, хітозан та декстран є найбільш вивченими полісахаридами.

Гіалуронова кислота – це лінійний полісахарид, який належить до сімейства глікозаміногліканів. Цей полісахарид є найбільш поширеною макромолекулою в міжклітинній матриці сполучної тканини, такої як хрящ, пуповина та синовіальна рідина [6]. Що стосується застосування гіалуронової кислоти в біомедичних застосуваннях, то можна вказати на кілька переваг: водорозчинність, біорозкладання, біосумісність, нетоксичність, неімуногенність та легкість хімічної модифікації [5].

Полімерні DDS для протиракової терапії можуть бути використані у вигляді наночастинок і міцел, які є найпоширенішими наноносіями для протиракової терапії, і, щоб максимізувати їх корисність та ефективність, вони повинні відповідати набором властивостей. Таким чином, щоб бути ефективним у раковій терапії, наноносії повинні: збільшувати концентрацію ліків у пухлині шляхом пасивного або активного орієнтування; зменшувати концентрації лікарського засобу у здорових тканинах; поліпшувати розчинність лікарського засобу для забезпечення внутрішньовенного введення; виділяти мінімум ліків під час транзиту; підвищувати специфічність орієнтації на лікарські засоби; покращувати інтерналізацію та внутрішньоклітинну доставку; захищати активну речовину від біохімічного розкладу [7].

Наночастинки можна розділити на дві категорії: наносфери (матрична система) і нанокапсули (система резервуарів). Наносфери відповідають твердій полімерній матриці; у цьому випадку активна сполука може бути або молекулярно розчинена, або гетерогенно диспергована в межах матриці. Нанокапсули складені ядром і оболонкою; як правило, препарат знаходиться в порожнині, яка оточена полімерною оболонкою [8]. Наночастинки можуть бути отримані за допомогою різних методів, а саме: емульгування, коацервації, нанопресування, засолення, діаліз та електророзпилювання [2].

Протягом останніх років були розроблені та перевірені DDS на базі PLGA як носії різних лікарських засобів для лікування різних видів раку, а саме: підшлункової залози, остеосаркоми, грудей, легенів, і простати. Природні полімери завдяки своїм властивостям також є цікавими кандидатами для підготовки наночастинок для доставки протиракових препаратів.

Міцели можуть вирішити питання розчинення у величезній частині хіміотерапії, які є гідрофобними за своїм характером, тому що вони можуть розміщувати цей тип препаратів у своєму гідрофобному ядрі. Розмір, міцелл, занадто великий для екстравазації від нормальних стінок судин та виведення з нирками, але дозволяють екстравазацію від пухлинних кровоносних судин.

Окрім міцел, які в даний час проходять клінічні випробування, багато інших були розроблені в останні роки [9]. Міцели можуть мати інші «функції», крім перевезення хіміотерапевтичного агента, що може підвищити їхню ефективність щодо протиракових захворювань. Ці носії можуть бути сконструйовані так, щоб вони були чутливими до стимуляції або для того, щоб вони мали націлювання на поверхні ліганд, що зробило їх здатним націлюватись на конкретну пухлину [10].

Імпланти дуже корисні при терапії онкологічних захворювань, оскільки вони сприяють доставці препарату в «правильне» місце і можуть забезпечити

вивільнення ліків протягом більш тривалого періоду часу. Інтрапумолярні імплантанти – це ті, які розташовуються безпосередньо в пухлину. Якщо імплантат поміщений в пухлину після іншої обробки (наприклад, резекційної операції або абляції), вона називається ад'ювантною.

Важливість біорозкладних полімерів у галузі терапії раку є безперечною, з огляду на велику кількість публікацій, пов'язаних із використанням цих матеріалів як DDS для протиракових лікарських засобів. Крім того, вже існують на ринку препарати для хіміотерапії з використанням біозабсорбних полімерів, і багато інших в даний час клінічно випробовуються. Що стосується фундаментальних досліджень, то багато зусиль було присвячено розробці ідеального полімерного DDS, і хоча були отримані багатообіцяючі результати, доведеться проводити ще багато важлих досліджень з метою розробки оптимальної та ефективної DDS для лікування раку.

Список використаних джерел:

1. Юзенія А. Супрамолекулярні наномасштабні збори для діагностики та терапії раку [Електронний ресурс] / А. Юзенія, П. Юзенас. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160308>.
2. Джейн К. Системи Доставки Ліків. Методи в Молекулярній Біології / К. Джейн. // Гумана Прес. – 2008. – С. 1-50.
3. Наір Л. Біорозрядні Полімери як Біоматеріали [Електронний ресурс] / Л. Наір, С. Лоренсин // Prog Polym Sci. – 2007. – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>.
4. Кратц Ф. Альбумін як лікарський носій: розробка проліків, лікарських кон'югатів та наночастинок. [Електронний ресурс] / Ф. Кратц // J Control Release. – 2008. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18582981>.
5. Мізрахі С. Полісахариди в якості будівельних блоків для нанотерапії. [Електронний ресурс] / С. Мізрахі, Д. Пір // Chem Soc Rev. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085917>.
6. Малафая П. Полімери природного походження як носії та підмости для біомолекул та доставки клітин в інженерно-технологічних програмах. [Електронний ресурс] / П. Малафая, Г. Сільва, Р. Рейс // Adv Drug Deliv Rev. – 2007. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482309>.
7. Данхір Ф. Для експлуатації мікросередовища пухлини: пасивне та активне орієнтування нанокрієнтів на пухлину для доставки протиракових ліків. [Електронний ресурс] / Ф. Данхір, О. Ферон // J Control Release. – 2010. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20797419>.
8. Сингх Р. Наночастинкова цільова доставка ліків. [Електронний ресурс] / Р. Сингх, Д. Ліллард // Exp Mol Pathol. – 2009. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249419/>.
9. Готвал А. Останні досягнення в доставці протипухлинних препаратів. [Електронний ресурс] / А. Готвал, І. Хан // Pharm Res. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26381278>.
10. Ніколя Д. Розробка, стратегії функціоналізації та біомедичні застосування цілеспрямованих біодепаратів / біосумісних полімерних наноакрієнтів для доставки ліків. [Електронний ресурс] / Д. Ніколя, С. Мура, Д. Брамбілла // Chem Soc. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238558>.