

POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

MIROSŁAWA EL FRAY^{*)}, JOANNA GAJOWY

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie
Instytut Polimerów, Zakład Biomateriałów i Technologii Mikrobiologicznych
ul. Pułaskiego 10, 70-322 Szczecin

Polimery wykazujące samoorganizację makrocząsteczek jako systemy kontrolowanego uwalniania leków

Streszczenie — Artykuł stanowi przegląd literaturowy dotyczący polimerów wykazujących samoorganizację makrocząsteczek — interesującej grupy materiałów o różnorodnych właściwościach i zastosowaniach, zwłaszcza medycznych — wykorzystywanych jako systemy kontrolowanego uwalniania leków. Spontaniczne grupowanie się makrocząsteczek w roztworach prowadzi do tworzenia się różnych struktur, takich jak: micle, mikro/nanosfery lub polimerosomy, w efekcie występowania pomiędzy określonymi fragmentami makrocząsteczek słabych wiązań i oddziaływań, tj. wiązań wodorowych oraz oddziaływań van der Waalsa, elektrostatycznych lub hydrofobowych. Przedstawiono wybrane formy strukturalne powstające w wyniku samoorganizacji makrocząsteczek w roztworach (wodnych i organicznych). Scharakteryzowano polimery zdolne do tworzenia takich struktur, metody ich otrzymywania oraz przykłady zastosowań w medycynie w charakterze systemów kontrolowanego uwalniania leków.

Słowa kluczowe: samoorganizacja makrocząsteczek, polimery blokowe, micle, polimerosomy, nośniki leków.

POLYMERIC SELF-ASSEMBLIES AS DRUG DELIVERY SYSTEMS

Summary — The paper is a literature review concerning the polymers capable of macromolecular self-assembly — an interesting group of materials possessing diverse properties, which found various, especially medical applications, as controlled release drug delivery systems. Spontaneous assembly of macromolecules in solutions leads to the formation of various structural forms such as micelles, micro/nanospheres or polymersomes, as a result of the presence of weak bonds and interactions, *i.e.* hydrogen bonds as well as van der Waals, electrostatic or hydrophobic interactions, between specific parts of macromolecules. Selected structural patterns formed by self-assembly of macromolecules in organic and aqueous solutions were presented. The polymers capable of forming self-assembled structures, methods of their synthesis as well as the examples of medical applications as drug delivery systems have been described.

Keywords: macromolecular self-assembly, block polymers, micelles, polymersomes, drug delivery systems.

^{*)} Autor do korespondencji; e-mail: mirfray@zut.edu.pl

WPROWADZENIE

Proces samoorganizacji (ang. *self-assembly*) można zdefiniować jako spontaniczne grupowanie się makrocząsteczek, prowadzące do tworzenia się bądź różnych struktur morfologicznych w stanie skondensowanym

lub zabezpieczenie leku przed możliwością rozpuszczenia w płynach fizjologicznych lub w tłuszczach [7, 11, 14, 15], pozwala na ograniczenie w istotnym stopniu częstotliwości podawania tak „opakowanego” leku lub na kontrolowanie miejsca jego uwalniania, a tym samym na poprawę komfortu pacjenta i skuteczności terapii.

T a b e l a 1. Wybrane przykłady struktur powstających w wyniku samoorganizacji makrocząsteczek

T a b l e 1. Selected examples of macromolecular self-assemblies

Nazwa	Definicja	Literatura
Micelle (<i>micelles</i>)	kuliste supramolekularne nanoagregaty o hydrofobowym rdzeniu i hydrofilowej otoczce, powstające w wyniku samoorganizacji makrocząsteczek, w tym amfifilowych kopolimerów blokowych	[1, 2]
Micelle jeżowe (<i>crew-cut micelles</i>)	struktury o hydrofobowym rdzeniu i hydrofilowej otoczce, powstające w wyniku samoorganizacji amfifilowych kopolimerów blokowych, w których łańcuch polimerowy tworzący rdzeń jest znacznie dłuższy niż łańcuch tworzący hydrofilową otoczkę, w następstwie tego cechują się relatywnie dużą średnicą rdzenia w porównaniu z wielkością hydrofilowej otoczki	[3, 4]
Mezoglobule (<i>mesoglobules</i>)	jednakowej wielkości globule powstające w wyniku łączenia się więcej niż jednego, ale nie wszystkich, łańcuchów polimerowych w system posiadający lokalne minimum energii swobodnej; wykazują dokładnie określony rozkład wielkości, ale niekoniecznie dobrze zdefiniowane struktury konformacyjne, jak np. w micelach	[5]
Liposomy (<i>lyposomes</i>)	struktury powstające w wyniku samoorganizacji fosfolipidów, w których wodny rdzeń jest całkowicie otoczony przez jedną lub wiele dwu-warstw fosfolipidów	[6]
Polimerosomy (<i>polymersomes</i>)	struktury analogiczne do liposomów, w których rdzeń stanowi faza wodna, powłokę natomiast warstwa zbudowana z kopolimeru amfifilowego	[5]

(stopionym, np. krystalicznych domen lub zeszlonych sfer w kopolimerach blokowych) bądź też form strukturalnych w środowisku wodnym (micelle, mezoglobule, polimerosomy, tabela 1). Proces taki zachodzi dzięki występowaniu między cząsteczkami słabych, niekwalencyjnych oddziaływań, tj. wiązań wodorowych, oddziaływań van der Waalsa, jonowych lub hydrofobowych, i prowadzi do utworzenia się stabilnych struktur [7–10].

Wspomniane oddziaływania pojawiają się w kopolimerach blokowych w stanie skondensowanym [10] lub w roztworach wodnych i/lub mieszaninie woda/olej. W przypadku kopolimerów o właściwościach amfifilowych uzyskuje się wówczas struktury o określonym kształcie przestrzennym, z których formy micelarne są szczególnie interesujące z punktu widzenia enkapsulacji leków. W zależności od budowy kopolimeru, rodzaju rozpuszczalnika i sposobu prowadzenia procesu, można wpływać na wielkość tworzących się struktur, a tym samym na ilość leku zamykanego we wnętrzu miceli [11].

Możliwość wykorzystania zjawiska samoorganizacji makrocząsteczek w procesach enkapsulacji leków dotyczy głównie obszarów, w których konwencjonalnie dostarczane leki są mało skuteczne, ze względu na sposób, miejsce lub częstotliwość podawania [12, 13], jak np. w lekach doustnych. Można wówczas wykorzystać efekt zmiany właściwości polimerowego nośnika leku w zależności od różnej wartości pH środowiska [7], wpływając tym samym na miejsce i ilość uwalnianego leku. Osiągnięcie profilu uwalniania zerowego rzędu (czyli utrzymanie stałego stężenia leku w przedłużonym cza-

T a b e l a 2. Wybrane kopolimery wykazujące zjawisko samoorganizacji*)

T a b l e 2. Selected examples of self-assembling copolymers

Rodzaj struktury	Skrót polimeru	Zastosowanie	Literatura
Micelle	PEG- <i>b</i> -poli (ALA- <i>co</i> -MAA)	nośnik leków	[11]
	PVP- <i>b</i> -PDLLA	nośnik leków	[11]
	PEG-PDLLA	nośnik leków	[7, 11]
	PEO-PSO	nośnik leków	[7, 11]
	PEO-PBO	nośnik leków	[7, 11]
	PCPP-SA	nośnik leków	[6]
	MPEG-PMBC	nośnik leków	[16]
	PNIPAA-CA-PCL	nośnik leków	[17]
	PLL/Glu PLL/Lac	nośnik leków	[18]
	PEG/PLL PEG/PEI	nośnik kwasów nukleinowych (DNA, RNA)	[19, 20]
Polimerosomy	Mieszanina 75 % PEG-polibutadien 25 % PEG-PLA	nośnik leków	[7]
	PEG-PNIPAA	nośnik leków	[7]
	PEG/PPS	nośnik leków	[7]
	PEG-oligo(suberynian DTO)-PEG	nośnik leków	[21]
	PEG/EAB	nośnik leków	[22]

*) Objasnienia skrótów wg cytowanej literatury: PEG-*b*-poli(ALA-*co*-MAA) – glikol polietylenowy-*b*-poli(akrylan alki-*lu-co*-kwas metakrylowy); PVP-*b*-PDLLA – poli(*N*-winylo-2-pirolidon-*b*-poli(D,L-laktyd); PEG-PDLLA – glikol polietyleno-

wy-*b*-poli(D,L-laktyd); PEO-PSO – poli(tlenek etylenu)-poli(tlenek styrenu); PEO-PBO – poli(tlenek etylenu)-poli(tlenek butylenu); PCPP-SA – polibezwodnik poli[bis(*p*-karboksyfenoksy)]propan-kwas sebacynowy; MPEG-PMBC – monometoksyglikol polietylenowy-poli(2-metylo-2-karboksylo-propylenowęgłan); PNIPAA-CA-PCL – poli(*N*-izopropylakryloamid)-kwas cholewy-poli(ϵ -kaprolakton); PLL/Glu – poli(L-lizyna)/glukanolakton; PLL/Lac – poli(L-lizyna)/laktobionolakton; PEG/PLL – glikol polietylenowy/poli(L-lizyna); PEG/PEI – glikol polietylenowy/polietylenoimina; PEG-PNIPAA – glikol polietylenowy – poli(*N*-izopropylakryloamid); PEG/PPS – glikol polietylenowy/poli(tlenek propylenu); PEG-oligo(suberynian DTO)-PEG – glikol polietylenowy-oligo(suberynian oktylu-desaminotyrozylotyrozyny)-glikol polietylenowy; PEG/EAB – glikol polietylenowy/etylo-*p*-aminobenzoesan.

Różnorodność budowy chemicznej związków polimerowych (tabela 2) i zdolność do łączenia się makrocząsteczek w określone struktury daje ogromne możliwości w zakresie projektowania nowoczesnych, bardzo efektywnych nośników leków, biofarmaceutyków lub materiałów dla inżynierii tkankowej. Podano liczne przykłady wykorzystania niektórych polimerów jako nośników leków, jednak jest to dziedzina nowa i bardzo intensywnie rozwijana, zarówno pod względem syntezy i aplikacji nowych związków wielkocząsteczkowych, jak i enkapsulacji nowych leków lub innych obiektów, np. żywych komórek. W niniejszym artykule zostaną przedstawione systemy micelarne oraz polimerosomy jako najczęściej stosowane w nowoczesnych terapiach opierających się na kontrolowanym dostarczaniu i uwalnianiu leków.

STRUKTURY MICELARNE JAKO NOŚNIKI LEKÓW

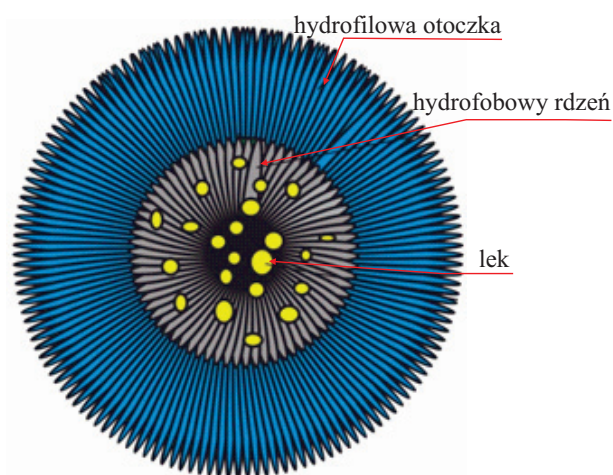
Zjawisko samoorganizacji makrocząsteczek może występować zarówno w polimerach pochodzenia naturalnego (biopolimerach), jak i w polimerach syntetycznych [9].

Typowym przykładem samoorganizujących się molekuł pochodzenia naturalnego są fosfolipidy, stanowiące dominujący składnik błony komórkowej. Wykazują one właściwości amfifilowe (hydrofilowo-hydrofobowe), a ściślej rzecz biorąc amfipatyczne, ze względu na obecność w strukturze kwasów tłuszczowych, które w roztworach wodnych ulegają reorganizacji i tworzą liposomy [7, 8, 13, 23].

Naturalne białka wykazują zdolność do tworzenia uporządkowanych struktur. Na przykład, struktura II-rzędowa białka – α -helisa – może zawierać część hydrofobową po jednej, a hydrofilową po drugiej stronie powierzchni wstęgi. W innej II-rzędowej strukturze białka – β -harmonijce – łańcuch peptydowy może składać się z naprzemiennie występujących hydrofilowych i hydrofobowych fragmentów [7, 8, 24]. W wyniku samoorganizacji związków amfifilowych w środowiskach

wodnych najczęściej jednak tworzą się formy micelarne [8, 25].

Miciele powstają zazwyczaj w układach o małej zawartości ugrupowań hydrofobowych, które tworzą rdzeń miceli, jej otoczka zaś jest zbudowana z fragmentów hydrofilowych. W warunkach dużej zawartości ugrupowań hydrofobowych powstają, tzw. miciele jeżowe (*crew-cut micelles*) [3, 4], które tworzą się powyżej tzw. krytycznego stężenia miceli (*critical micelle concentration*, CMC) [4, 26]. W przypadku, gdy miciele powstają w roztworze zawierającym lek, można uzyskać system, w którym lek będzie zamknięty w ich rdzeniu (rys. 1).



Rys. 1. Przekrój poprzeczny miceli z lekiem zamkniętym w jej rdzeniu [7]

Fig. 1. Cross-section of a micelle with a drug encapsulated in its core (adapted from [7])

Łatwość formowania miceli w roztworach zawierających leki oraz ogromna różnorodność związków polimerowych o właściwościach ułatwiających proces micelizacji spowodowała, że struktury micelarne otrzymywane z polimerów zarówno naturalnych (biopolimerów), jak i syntetycznych są coraz częściej stosowane jako nośniki leków. W tabeli 3 zamieszczono wybrane, handlowo dostępne produkty – głównie w postaci mikrosfer, miceli oraz cząstek koloidalnych – oparte na polimerach naturalnych lub syntetycznych. Są one wykorzystywane przede wszystkim w charakterze nośników leków (systemy, za pomocą których można by dostarczać różne złożone związki biologicznie aktywne, jak przeciwciała lub fragmenty DNA, są wciąż w fazie rozwoju).

W zależności od budowy chemicznej i wynikających z niej fizykochemicznych właściwości użytego materiału polimerowego oraz szeregu technicznych operacji związanych z kolejnością dodawania faz ciekłych, lub ze stężeniem kopolimeru w fazie organicznej, proces tworzenia struktur micelarnych można realizować na różne sposoby uzyskując struktury o zróżnicowanych rozmiarach.

T a b e l a 3. Charakterystyka wybranych, dostępnych na rynku nośników leków [7]

T a b l e 3. Characteristics of the selected commercially available drug carriers [7]

Nośnik leku	Materiał	Nazwa handlowa produktu	Transportowany środek terapeutyczny	Typ leku/wskazania lecznicze
Micela	kopolimer leucyny i glutaminianu	Basulin	insulina	hormon peptydowy/cukrzyca
Polimero-somy	lipidy	Abelcet	amfoterycyna B	małe cząsteczki/grzybica
		Allovectin-7	HLA-B7 plasmid	oligonukleotydy (DNA)/nowotwory
		AmBisome	amfoterycyna B	małe cząsteczki/grzybica
		Amphocil	amfoterycyna B	małe cząsteczki/grzybica
		Amphotec	amfoterycyna B	małe cząsteczki/grzybica
		DaunoXome	daunorubicyna	małe cząsteczki/nowotwory
		Depocyt	cytarabina	małe cząsteczki/nowotwory
		Depodur	siarczan morfiny	małe cząsteczki/ból
		Doxil	doksorubicyna	małe cząsteczki/nowotwory
		MiKasome	amikacyna	małe cząsteczki/zakażenia
		Myocet	doksorubicyna	małe cząsteczki/nowotwory
Stealth	doksorubicyna	małe cząsteczki/nowotwory		
Mikro-sfery	usięciowane albuminy	LeuProMax	leuprolid	hormony peptydowe/nowotwory i choroba Alzheimera
	PLA-polilaktyd	Lupron Depot	octan leuprolidu	hormony peptydowe/nowotwory i choroba Alzheimera
	PL-etylofosforan	Paclimer	paklitaksel	małe cząsteczki/nowotwory
	PLG (polilaktyd-glikolid)	Eligard	octan leuprolidu	hormony peptydowe/nowotwory i choroba Alzheimera
	PLG (polilaktyd-glikolid)	Risperdal Consta	risperidon	peptydy/schizofrenia
	PLG (polilaktyd-glikolid)	Trelstar LA	sole triptoreliny (Triptorelin pamoate)	hormony peptydowe/nowotwór prostaty
	PLGA-glukoza poli(tereftalan butylenu)	Sandostatin LAR Locteron	oktreotyd rh IGN-a	peptydy/zaburzenia wzrostu proteiny/chroniczne zapalenie wątroby typu C

W przypadku kopolimerów umiarkowanie hydrofobowych, np. poloksamerów, micela uzyskuje się w wyniku rozpuszczenia kopolimeru blokowego wraz z lekiem w wodzie, w przypadku zaś kopolimerów amfifilowych, które są trudno rozpuszczalne w wodzie, micela powstaje w efekcie rozpuszczenia kopolimeru i leku we wspólnym, mieszającym się z wodą rozpuszczalniku organicznym (np. THF, aceton, DMF), po usunięciu którego rozpoczyna się proces tworzenia miceli. Mieszaninę kopolimerów rozpuszczonych w mieszających się z wodą rozpuszczalnikach organicznych, można ponadto poddać dializie, podczas której następuje powolne usuwanie fazy organicznej ze środowiska reakcji, prowadzące również do zawiązania się struktur micelarnych [11].

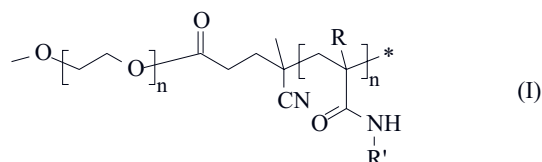
Ważnym zagadnieniem jest proces uwalniania leków z miceli, który może odbywać się w wyniku różnych mechanizmów, skorelowanych z krytycznym stężeniem miceli (CMC). Jeżeli stężenie miceli przewyższa CMC, leki wydzielają się na drodze dyfuzyjnej, w warunkach zaś niewielkiego stężenia (poniżej CMC) – w wyniku dezorganizacji struktury. Zmiany wartości pH lub temperatury również mogą stanowić impuls do uwolnienia leku z wnętrza miceli [7, 27, 28].

Polimery syntetyczne wykorzystywane w systemach kontrolowanego uwalniania leków

Największym zainteresowaniem spośród licznych polimerów syntetycznych cieszy się glikol polietylenowy (PEG), przede wszystkim stanowiący blok hydrofilowy w systemach amfifilowych. Polimer ten, bardzo dobrze zbadany pod względem właściwości biologicznych i chemicznych [11, 29], podobnie jak, np. poli(laktyd) (PLA), poli(kaprolakton) (PCL) i poli(glikolid) (PGA), został zatwierdzony przez FDA (*Food and Drug Administration*) jako materiał o wysokiej biogodności i odporności na adsorpcję białek [7, 27, 30] do wielu wewnątrzustrojowych zastosowań biomedycznych [11, 31].

Kopolimery amfifilowe zawierające PEG samoorganizują się w środowisku rozpuszczalników selektywnych [9, 12, 29]. Ważną rolę odgrywa wówczas właściwy dobór hydrofobowego składnika rdzenia, gdyż oddziaływanie pomiędzy polimerem a lekiem ma ogromny wpływ na wiele ważnych czynników, w tym na stabilność powstających struktur i ich wielkość, na wydajność procesu enkapsulacji oraz na kinetykę uwalniania leków [11]. Duże znaczenie mają również techniki preparatyw-

ne prowadzące do powstania określonych struktur, decydujące o ilości zawartego w nich leku. Na przykład, formowane w mieszaninie olej w wodzie (O/W) micelle, tworzące się z glikolu polietylenowego-*b*-poli[alkilo(meta)akryloamid] [PEG-*b*-poli(ALA-*co*-MAA)] [wzór (I)] są w stanie zamknąć znacznie większą ilość leku niż takie



R' = NIPAA (*N*-izopropylakryloamid)

R = HPMAM (2-hydroksypropylometakryloamid)

micelle uformowane w wyniku dializy. Użycie innej mieszaniny rozpuszczalników, tj. np. wody w *tert*-butanolu (TBA), wpływa na znaczny wzrost średnic tworzących się miceli, zwiększając tym samym możliwość upakowania w ich wnętrzu większej ilości leku [11].

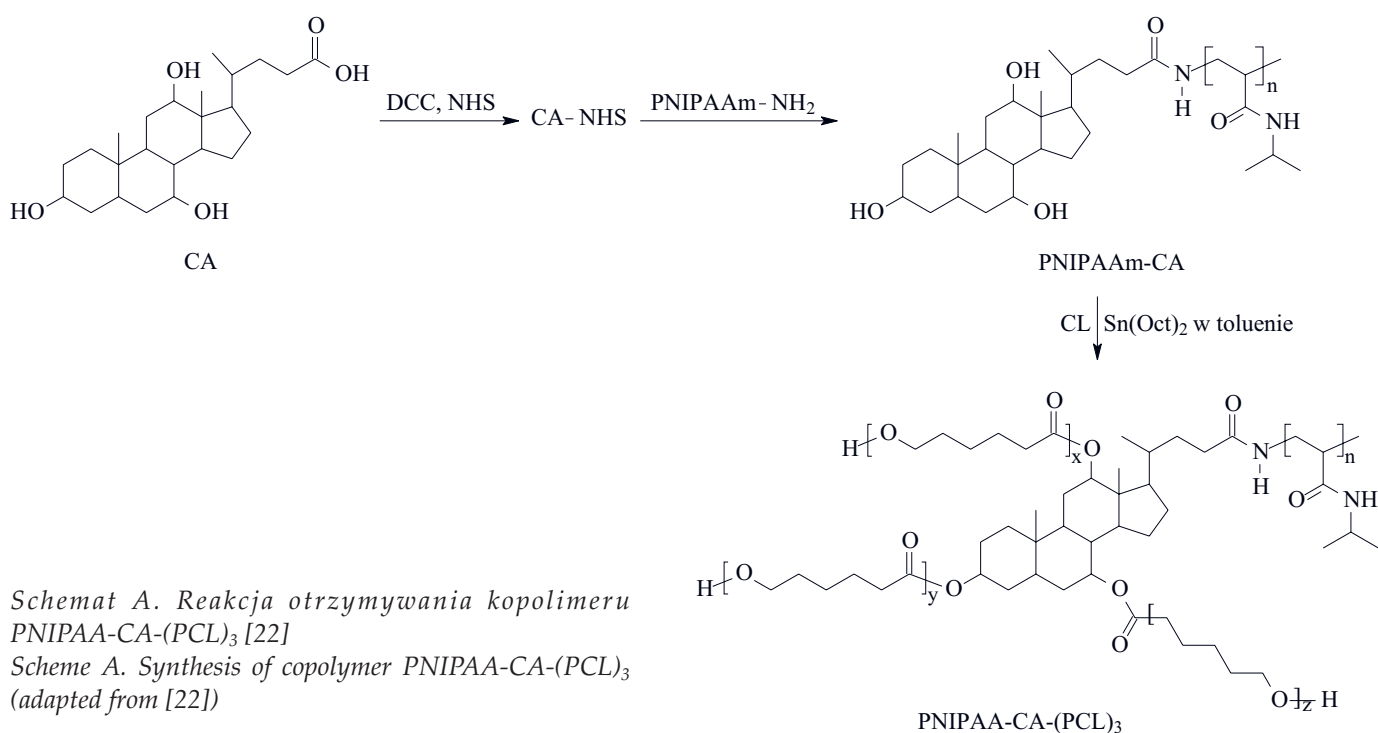
Kopolimery PEG i poli(kaprolaktonu) (PCL) lub poli(DL-laktydu) spontanicznie organizujące się w struktury micelarne są niezwykle obiecujące w zastosowaniach w terapiach nowotworowych [17, 18]. Pierwsze sukcesy w obszarze enkapsulacji małych, hydrofobowych leków, takich jak: rapamycyna, cucurbitacyna-I i B, oraz paklitaksel [7], pozwalają przypuszczać, że takie systemy mogą w niedługim czasie stać się handlowo dostępne.

Micelarne systemy, w których PEG jest składnikiem hydrofilowej otoczki, rdzeń zaś składa się z termo-wrażliwego *N*-(2-hydroksypropyl)metakrylamido-oligo-

laktydu [poli(NIPAAm-HPMAm-Lac_n)] to kolejny przykład struktur [26] spontanicznie organizujących się — co ważne — powyżej dolnej krytycznej temperatury rozpuszczenia (*Lower Critical Solution Temperature*, LCST) bloku stanowiącego rdzeń [wartość LCST poli(NIPAAm)-u wynosi 37 °C]. Autorzy [26] wykazali, że wprowadzenie do struktury termo-wrażliwego polimeru łańcuchów oligolaktydowych (Lac) o różnej długości *n* powoduje obniżenie LCST do 6 °C, a szybka hydroliza części oligolaktydowej skutkuje wzrostem hydrofilowości rdzenia i rozpadem miceli w ciągu 8 h. Systemy takie mogłyby więc — zdaniem autorów — znaleźć szereg interesujących zastosowań *in vivo*, głównie w celowanych terapiach nowotworowych.

Warto w tym miejscu nadmienić, że samoorganizujące się termo-wrażliwe systemy — mezoaglobule i/lub micelle — na podstawie poli(NIPAAm), stanowią niezwykle dynamicznie rozwijającą się grupę „inteligentnych” materiałów, zdolnych do przyłączania leków przeciwnowotworowych, jak również rozbudowanych przestrzennie, wielopięścieniowych cząsteczek, jakimi są sterydy [17]. Schemat A przedstawia schemat reakcji otrzymywania takiego kopolimeru na przykładzie kopolimeru gwiazdzistego poli(NIPAAm)-kwas cholewowy-PCL.

Ważną grupę syntetycznych polimerów biodegradowalnych, wykorzystywanych jako składniki hydrofobowego rdzenia w systemach micelarnych stanowią poliestry kwasu mlekowego, glikolowego i ϵ -kaprolaktonu, ulegające degradacji do prostych związków — CO₂ i H₂O — łatwo usuwanych z organizmu [7, 11, 15]. Szczególnym zainteresowaniem cieszy się poli(laktyd) (PLA), którego właściwości można modyfikować homopeptydami, np. poli(L-lizyną) (PLL) lub motywami peptydo-



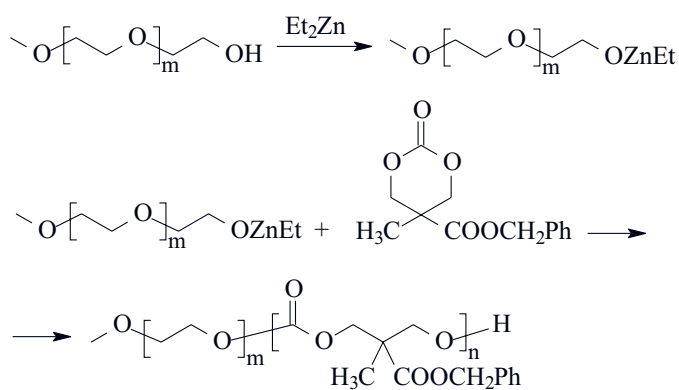
Schemat A. Reakcja otrzymywania kopolimeru PNIPAA-CA-(PCL)₃ [22]

Scheme A. Synthesis of copolymer PNIPAA-CA-(PCL)₃ (adapted from [22])

wymi, np. RGD (arginina–glicyna–kwas asparaginowy) [15, 18, 27].

Wykorzystanie systemów micelarnych jest istotne zwłaszcza w procesie poszukiwania nowych nośników leków przeciwnowotworowych. Biorąc pod uwagę fakt, że płyny międzykomórkowe komórek nowotworowych mają niższe pH niż zdrowe komórki, to wrażliwe na zmiany pH systemy micelarne mogą skutecznie przenikać przez otoczki lizosomów lub endosomów i uwalniać, w wyniku przyspieszonej degradacji, zawarty w nich lek. Dużą rolę w projektowaniu takich systemów odgrywiają polikwasy lub polizasady. Na przykład, protonacja we wnętrzu komórki nowotworowej polizasady, jaką jest poli(L-histydyna), stanowiąca składnik rdzenia miceli zbudowanych z mieszaniny kopolimerów PEG-poli(L-histydyna)/PEG-PLA, powoduje destabilizację struktury rdzenia i w efekcie uwolnienie leku przeciwnowotworowego [7].

Wysoki stopień krystaliczności polimeru, np. PLA odpowiada za większą stabilność struktur powstałych w wyniku samoorganizacji, a tym samym dłuższy czas uwalniania leku (powolną dyfuzję z rdzenia) [11]. Często jednak duża krystaliczność polimeru może znacznie ograniczać przestrzeń dostępną dla leku. W przypadku, np. miceli utworzonej z pochodnej poli(L-aminokwasu) – poli(2-hydroksyetyloaspartamatu) – krystaliczność rdzenia zwiększa się wraz ze wzrostem stopnia podstawienia oktadecylowego łańcucha bocznego, a to z kolei prowadzi do zmniejszenia efektywności wprowadzania do rdzenia miceli silnego leku antynowotworowego, metotreksatu [32].



Schemat B. Reakcja otrzymywania kopolimeru MPEG-PMBC [16]

Scheme B. Synthesis of copolymer MPEG-PMBC (adapted from [16])

Oprócz biodegradowalnych poliesterów, również biogodne i nietoksyczne poliwęglany mogą stanowić składniki kopolimerów [np. monoetoksyglikol polietylenowy – poli(2-metylo-2-karboksylopropylowęglań), MPEG-PMBC] [18], wykazujących zdolność samoorganizacji do struktur micelarnych (schemat B) [16].

Polimery naturalne wykorzystywane w systemach kontrolowanego uwalniania leków

Polimery pochodzenia naturalnego (biopolimery), takie jak polisacharydy (alginiany, chitozan, dekstran), kwas hialuronowy oraz białka (fibryna, kolagen), również wykazują zdolność do tworzenia agregatów, w tym struktur micelarnych, wykorzystywanych jako nośniki leków. Zaletami tych polimerów jest ich biogodność, biodegradowalność, mała cytotoxiczność, a produkty ich degradacji są łatwo usuwane z organizmu [9, 31]. Polimery pochodzenia naturalnego mogą być modyfikowane w wyniku reakcji z hydrofobowymi polimerami syntetycznymi (na przykład chitozan i polilaktyd) lub reakcji szczypania (na przykład chitozanu na łańcuchu poliesterowym z wykorzystaniem grup aminowych) [7, 31].

Interesującą grupę polimerów naturalnych stanowią amfifilowe polipeptydy, które w połączeniu z hydrofobowymi łańcuchami polimerowymi mogą tworzyć micelle, gdzie np. poli(kwas L-glutaminowy) stanowi składnik hydrofilowej otoczki, a poli(butadien) – hydrofobowy rdzeń. Tak zaprojektowane micelarne nośniki leków są bardzo wrażliwe na bodźce środowiskowe (zmiany pH, zmiany stężenia soli), pod wpływem których następuje reorganizacja struktury białkowej otoczki (struktura nadcząsteczkowa białka ulega reorganizacji ze struktury α -helisy do struktury β -harmonijki) prowadzącej do uwolnienia leku [9].

W celu uzyskania wymaganego w procesie samoorganizacji makrocząsteczek, pewnego stopnia organizacji struktury wewnętrznej składników tworzących micelle, jak np. w kopolimerach blokowych, naturalne polimery można stosować do modyfikacji polimerów syntetycznych. Poli- i oligosacharydy, takie jak: D-glukonolakton lub laktobionolakton są wykorzystywane do modyfikacji polimerów amfifilowych – np. kopolimeru poli(tetrahydrofuranu) (PTHF), stanowiącego hydrofobowy rdzeń miceli oraz poli(L-lizyny) stanowiącej hydrofilową otoczkę – wykazujących zdolność do micelizacji już w temperaturze pokojowej [18, 19].

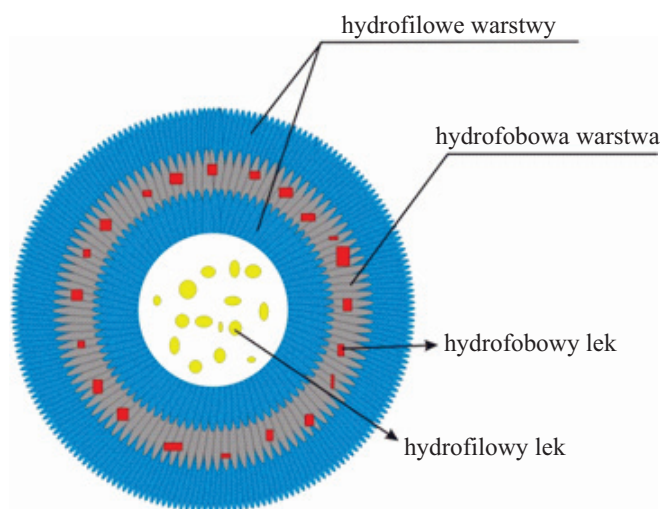
Możliwość tworzenia struktur zbudowanych z polimerów naturalnych i syntetycznych otworzyła szerokie możliwości konstruowania micelarnych systemów dozwolania nie tylko leków, lecz również oligonukleotydów, tj. kwasów nukleinowych DNA oraz RNA [24, 33].

Przykładem takich systemów są układy, w których hydrofilową otoczkę miceli stanowi PEG [11, 18, 29], rdzeniem natomiast mogą być kationowe polimery, tj. poli(aminokwasy) i krótkołańcuchowe peptydy, takie jak: poli(kwas asparaginowy) (PAsp), poli(kwas glutaminowy) (PGlu), poli(L-lizyna) i poli(histydyna) (PHis), wykazujące doskonałą kompatybilność z kwasami nukleinowymi [8, 11, 29]. Wadą takich systemów jest jednak stosunkowo niewielka stabilność struktury, zwłaszcza wówczas, gdy mają one służyć do transfekcji, czyli wprowadzenia obcego DNA do komórki, np. nowotworowej, w warunkach *in vivo* [8]. Jedną z metod zwiększenia

wydajności transfekcji DNA jest modyfikacja kopolimerów blokowych za pomocą nanocząsteczek, np. fosforanu wapnia lub krzemionki albo też nanorurkami węglowymi [8].

POLIMEROSOMY JAKO NOŚNIKI LEKÓW

Polimerosomy stanowiące przykład syntetycznych liposomów są strukturami powstającymi w wyniku samoagregacji takich syntetycznych kopolimerów blokowych, w których otoczka jest mniej przepuszczalna i bardziej stabilna niż otoczka liposomu, tj. strukturami, w których rdzeń (woda) jest otoczony podwójną warstwą fosfolipidów [6]. Podobnie jak omówione wcześniej systemy micelarne, polimerosomy powstają w wyniku samoorganizacji głównie kopolimerów amfifilowych, mogą jednak mieć kształt kulisty lub rurkowaty. Dzięki różnorodności kopolimerów blokowych (zróżnicowanej budowie chemicznej a zatem i różnych właściwościach fizykochemicznych) nadają się one doskonale do enkapsulacji zarówno leków, enzymów, protein, jak i kwasów nukleinowych, ze względu na możliwość doskonałej kontroli przepuszczalności membrany i szybkości uwalniania leków [7] (rys. 2).



Rys. 2. Przekrój poprzeczny polimerosomu powstałego w wyniku samoorganizacji makrocząsteczek [7]

Fig. 2. Cross-section of polymersome formed by self-assembly of macromolecules (adapted from [7])

Zastosowanie różnych technik wytwarzania (odparowanie rozpuszczalnika, rozpuszczanie) pozwala, w zależności od budowy chemicznej di- lub triblokowego kopolimeru lub kopolimeru szczepionego [7, 9], na otrzymanie polimerosomów o średnicy od 20 nm do nawet kilku mikrometrów, a więc systemów o różnej liczbie warstw tworzących otoczkę rdzenia. Zaletą polimerosomów jest także możliwość enkapsulacji w jednym systemie zarówno hydrofilowych, jak i hydrofobowych częs-

teczek [17] oraz to, że w odpowiedzi na zmiany pH, temperatury lub potencjału redoks mogą aktywnie uwalniać zawartość wnętrza [7].

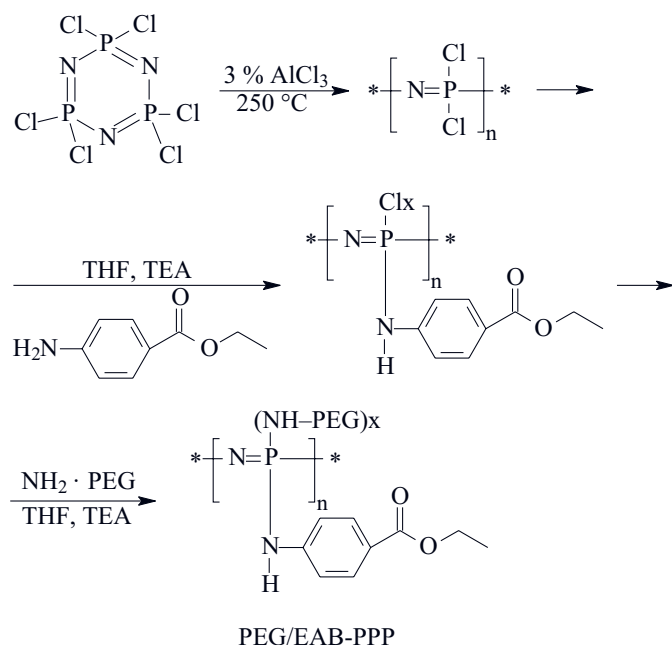
Polimerosomy wrażliwe na zmiany pH, oprócz wcześniej już wspomnianych systemów micelarnych, są wykorzystywane nie tylko do transportowania leków zarówno hydrofilowych, jak i hydrofobowych w jednej strukturze, ale także komórek, wirusów oraz cząsteczek DNA [34, 35]. Przykładem takiego systemu jest polimerosom zawierający w swojej strukturze PEG oraz, nietrwący w środowisku kwaśnym, poli(węglan-2,4,6-trimetoksybenzylidenopentaerytrytolu) (PTMBPEC). W takim systemie można „zamknąć” leki przeciwnowotworowe: jednocześnie hydrofilową doksorubicynę i hydrofobowy paklitaksel, a co najważniejsze, obydwa leki są uwalnianie w sposób kontrolowany i zależny od pH. Najlepszy profil uwalniania leków przez tego typu strukturę uzyskano w warunkach lekko kwaśnego pH [34]. Innym przykładem struktury wrażliwej na zmiany pH jest polimerosom zbudowany z PTMC-PGA [poli(trimetylowęglan)-*b*-poli(L-kwas glutaminowy)]. Jak wykazano, pH decyduje tu nie tylko o profilu uwalniania leku (doksorubicyny), ale również o efektywności jego enkapsulacji w takiej strukturze – największej przy pH = 10,5, polimerosom jest natomiast stabilny w środowisku obojętnym o pH = 7 przez co najmniej 6 miesięcy. Zmiana pH środowiska z neutralnego na kwaśne powoduje destabilizację polimerosomu i tym samym inicjuje uwalnianie zaenkapsulowanego w nim leku [34, 35].

Przykładem systemów wrażliwych na zmiany temperatury są polimerosomy, które w swojej strukturze zawierają polimery termoczułe, takie jak poli(NIPAAm), o czym wspomniano już we wcześniejszym rozdziale. Polimery takie wykazują charakterystyczną, dolną krytyczną temperaturę rozpuszczania (LCST), poniżej której są rozpuszczalne, zaś powyżej tej temperatury, w obecności rozpuszczalnika (np. wody) i hydrofilowego PEG tworzą nierozpuszczalne, hydrofobowe agregaty (PEG tworzy często podwójną warstwę otoczki) na skutek dominacji oddziaływań wewnątrz- i międzyłańcuchowych o różnej naturze (oddziaływania dipolowe, wodorowe, van der Waalsa itp.). Polimerosomy, będące nośnikami leków i zawierające w swojej budowie termowrażliwy polimer uwalniają zawarte w nich leki poniżej temperatury LCST. W takich warunkach otoczka solwatacyjna pomiędzy hydrofilowymi fragmentami łańcucha polimerowego a cząsteczkami wody ulega zniszczeniu i następują zmiany konformacyjne polimeru [7, 36, 37].

Z kolei polimerosomy reagujące na zmiany potencjału redoks zawierają w swojej strukturze ugrupowania o charakterze utleniaczy lub reduktorów. Przykładem takich systemów są kopolimery triblokowe, składające się z dwóch hydrofilowych bloków PEG, otaczających hydrofobowy blok poli(siaczku propylenu) (PPS). Blok PPS zawiera, stabilizujące podwójną warstwę polimerosomu, tioeterowe ugrupowania wrażliwe na działanie utleniaczy. W obecności nadtlenu wodoru następuje utlenienie

tioeteru do hydrofilowego sulfotlenku i sulfonu, a w następstwie destabilizacja struktury i uwolnienie leku [7].

Możliwość zastosowania polimerosomów powstających w wyniku samoorganizacji kopolimerów blokowych w charakterze nośników różnych leków, głównie wspomnianych wcześniej przeciwnowotworowych oraz przeciwbólowych, takich jak naproksen lub ibuprofen, budzi największe zainteresowanie badaczy. Warunkiem koniecznym wykorzystania polimerosomów do enkapsulacji leków jest oczywiście ich rozpuszczalność w wodzie, tak jak np. w przypadku chlorku doksorubicyny, używanego w systemach powstających z kopolimeru metoksy-glikolu polietylenowego i etylo-*p*-aminobenzoesanu-poli(dichlorofosfazenu) (PEG/EAB-PPP) (schemat C) [22].



Schemat C. Reakcja otrzymywania kopolimeru PEG/EAB-PPP [22]

Scheme C. Synthesis of copolymer PEG/EAB-PPP (adapted from [22])

W przypadku kontrolowanego uwalniania, np. leków lipofilowych stosowanych w chorobach dermatologicznych do powierzchniowego kontaktu ze skórą, szczególnie interesujące mogą być kopolimery triblokowe typu ABA, o składzie [glikol polietylenowy-*b*-oligo(suberynian oktylu-desaminotyrozylotyrozyny)-*b*-glikol polietylenowy] [PEG-oligo(suberynian DTO)-PEG] [23]. Hydrofilowy PEG stanowi otoczkę, rdzeniem jest natomiast hydrofobowy oligo(suberynian DTO). Oligo-DTO charakteryzuje się niską temperaturą zeszklenia, co jest gwarantem, że taki triblokowy kopolimer będzie mógł ulegać samoorganizacji w naturalnych warunkach ludzkiego organizmu, środkowy blok (rdzeń) jest natomiast biodegradowalny w warunkach *in vivo*. Co więcej, przy

udziale bloku hydrofilowego do hydrofobowego równym 1,5, takie triblokowe kopolimery ABA o małych masach molowych (ok. 10 000 g/mol) mogą osiągać wielkość od 30 do 200 nm, umożliwiającą ich penetrację przez warstwę rogową naskórka [24].

PODSUMOWANIE

Samoorganizacja makrocząsteczek w roztworach wodnych jest zjawiskiem budzącym zainteresowanie nie tylko licznych ośrodków naukowych, ale również firm farmaceutycznych. Powstające w jej wyniku struktury micelarne lub inne agregaty umożliwiają bowiem enkapsulację i kontrolowane uwalnianie różnorodnych leków. Struktury takie skutecznie chronią zamknięte w ich wnętrzu leki przed agresywnymi czynnikami środowiska ludzkiego organizmu, przyczyniając się tym samym do ich stabilności i hamując często zbyt szybkie, przed osiągnięciem docelowego miejsca, wydzielanie się leków. Z punktu widzenia projektowania takich systemów ważny jest skład i budowa chemiczna, właściwości biologiczne a nawet mechaniczne tworzących różnorodne struktury polimerów amfifilowych, zarówno syntetycznych, jak i pochodzenia naturalnego.

Postęp w tej dziedzinie jest przewidywany w wyniku projektowania nowych, biokompatybilnych i/lub biodegradowalnych materiałów polimerowych zdolnych do tworzenia stabilnych struktur micelarnych lub innych agregatów umożliwiających enkapsulację chemoterapeutyków, sterydów lub innych leków i środków biologicznie aktywnych, dostarczanie których w konwencjonalny sposób (np. w postaci pastylek) nie przynosi tak wyraźnych korzystnych efektów terapeutycznych. Pojawienie się na rynku pierwszych produktów, w których do enkapsulacji leków wykorzystano proces samoorganizacji polimerów jest dowodem na to, że efekty badań naukowych są z sukcesem – choć powoli – wdrażane do praktyki przemysłowej.

LITERATURA

1. Kedar U., Phutane P., Shidhaye S., Kadam V.: *Nanomedicine: NBM* 2010, **6**, 714.
2. Bae Y., Kataoka K.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009, **61**, 768.
3. Yuan J., Li Y., Li X., Cheng S., Jiang L., Feng L., Fan Z.: *Europ. Polym. J.* 2003, **39**, 767.
4. Allen C., Maysinger D., Eisenberg A.: *Colloid Surf. B* 1999, **16**, 3.
5. Letchford K., Burt H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007, **65**, 259.
6. Zhong Y., Bellamkonda R.: *J. R. Soc. Interface* 2008, **5**, 957.
7. Branco M., Schneider P. J.: *Acta Biomater.* 2009, **5**(3), 817.
8. Zhang S., Marini M. D., Hwang W., Santoso S.: *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002, **6**(6), 865.
9. Chow D., Nunalee M. L., Lim D. W., Simnick A. J.: *Mater. Sci. Eng.* 2008, **62**(4), 125.
10. Schmalz H., Knoll A., Muuer A. J., Abetz V.: *Macromolecules* 2002, **35**, 10 004.

11. Gaucher G., Dufresne M.-H., Sant P. V., Kang N.: *J. Contr. Release*. 2005, **109**, 169.
12. Kopecek J.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 2003, **20**, 1.
13. Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejski W. L., Kuźmicz R.: *Polimery* 2007, **52**, 411.
14. Qiu L. Y., Bae Y. H.: *Biomaterials* 2007, **28**, 4132.
15. Li J., Li X., Ni X., Wang X.: *Biomaterials* 2006, **27**, 4132.
16. Xie Z., Guan H., Chen L., Tian H.: *Polymer* 2005, **46**, 10 523.
17. Chen W., Wei H., Li S., Feng J.: *Polymer* 2008, **49**, 3965.
18. Tian Z., Wang M., Zhang A., Feng Z.: *Polymer* 2008, **49**, 446.
19. Otsuka H., Nagasaki Y., Kataoka K.: *Colloid. Interface. Sci.* 2001, **6**, 3.
20. Arote R. B., Jere D., Jiang H., Kim Y.: *Biomed. Mater.* 2009, **4**, 044102.
21. Ma P. X.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008, **60**(2), 184.
22. Zheng Ch., Qiu L., Zhu K.: *Polymer* 2009, **50**, 1173.
23. Nardin C., Bolikal D., Kohn J.: *Langmuir* 2004, **20**, 11 721.
24. Sun J., Chen X., Guo J., Shi Q.: *Polymer* 2009, **50**, 455.
25. Niece K. L., Czeisler C., Sahni V., Tysseling-Mattiace V.: *Biomaterials* 2008, **29**(34), 4501.
26. Rapoport N.: *Prog. Polym. Sci.* 2007, **32**, 962.
27. Taubert A., Napoli A., Meier W.: *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2004, **8**, 598.
28. Qu T., Wang A., Yuana J., Gao Q.: *J. Colloid. Interface. Sci.* 2009, **336**, 865.
29. Deng Ch., Chen X., Yu H., Sun J.: *Polymer* 2007, **48**, 139.
30. Kumar A., Sivakova S., Fox J. D., Green J. E.: *J. Am. Chem. Soc.* 2008, **130**(4), 1466.
31. Cai G., Jiang H., Chen Z., Tu K., Wang L.: *Eur. Polym. J.* 2009, **45**, 1674.
32. Tyrrell Z. L., Shena Y., Radosz M.: *Progr. Polym. Sci.* 2010, **35**, 1128.
33. Kakizawa Y., Harada A., Kataoka K.: *Biomacromolecules* 2001, **2**, 491.
34. Sanson Ch., Schatz Ch., Le Meins J.-F., Soum A.: *J. Control. Release*. 2010, **147**, 428.
35. Chen W., Meng F., Cheng R., Zhong Z.: *J. Control. Release*. 2010, **142**, 40.
36. Pluta J., Karolewicz B.: *Polimery w medycynie* 2008, **1**, 1.
37. Utrata-Wesołek A., Trzebicka B., Dworak A.: *Polimery* 2008, **53**, 717.

Otrzymano 5 VII 2011 r.

W kolejnym zeszycie ukażą się m.in. następujące artykuły:

- P. Łoś, A. Łukomska, S. Kowalska, R. Jeziórska, J. Krupka — Właściwości kompozytów polimerowych z udziałem proszków lub płatków miedzi jako napelniaczy
- M. Kędzierski, P. Jankowski, G. Jaworska, A. Niska — Tlenek grafitu jako pęczniący antypiren stosowany do polistyrenu (j. ang.)
- R. Jeziórska, A. Szadkowska, B. Świerż-Motyśia, J. Kozakiewicz — Wpływ nanonapelnacza polimerowego o budowie „rdzeń-otoczka” na strukturę oraz właściwości mieszaniny polilaktydu i termoplastycznej skrobi kukurydzianej
- K. Kurzepa, K. Karasęto, B. Baranowska, A. Grabowska, W. Walisiewicz-Niedbalska, K. Różycki, B. Kwiatkowska-Patzer, A. W. Lipkowski — Wykorzystanie odpadowego wieprzowego rdzenia kręgowego jako cennego źródła substancji aktywnych biologicznie
- A. R. Migdał, M. Dudkiewicz, J. Kijeński, M. Nemtusiak, O. Osawaru, M. Rogieński, E. Śmigiera — Otrzymywanie monomerów akrylowych z wykorzystaniem surowców odnawialnych. Cz. I. Otrzymywanie akroleiny z gliceryny
- Z. Dąbrowski, A. Wiśniewska, A. Kulig-Adamiak, J. Kamiński, J. Cybulski — Ciecze jonowe jako katalizatory reakcji asymetrycznych (j. ang.)
- T. Porębski, S. Tomzik, W. Ratajczak, M. Talma-Piwowar, W. Capała — Zastosowanie procesów membranowych w przemyśle chemicznym — recykling surowców, oszczędność energii