

УДК: 541.64

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІМЕРНИХ НОСІЇВ НА ОСНОВІ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЮ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛІКІВ В ОРГАН-МІШЕНЬ

Ю. Здвіжков, М. Бура

*Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна  
e-mail: Zdvizhkov\_yura@ukr.net*

Під доставкою ліків розуміють сукупність методів, технологій і прийомів, що використовують для модифікації фізико-хімічних, фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів з метою покращення їх ефективності й підвищення безпеки. Особливе місце серед цих досліджень посідають розробки лікарських форм із застосуванням нанотехнологій. Лікарські засоби, що не мали успіху раніше через високу токсичність, можуть отримати шанс на друге життя завдяки включенню у системи доставки ліків. Окрім того, покращується біодоступність і стає можливим контрольоване вивільнення ліків. У даній статті описуються перспективи застосування модифікованого поліетиленгліколем полімерного носія (БЕП-ГМА-ПЕГ) для доставки антимікробних і протипухлинних препаратів в орган-мішень.

*Ключові слова:* полімер, доставка, лікарські засоби, біодоступність, орган-мішень.

Традиційні лікарські форми можуть бути непридатними для доставки таких біологічно активних речовин, як нуклеїнові кислоти чи білки. За допомогою наночастинок можна оптимізувати ефективність, звести до мінімуму побічні ефекти й покращити комплаєнс. Це поняття описує поведінку хворого щодо всього спектра медичних призначень: правильності прийому ліків, точності виконання нелікарських процедур, дотримання дієти, обмеження шкідливих звичок, формування здорового способу життя. Бурхливий розвиток у галузі створення цих нових лікарських засобів (ЛЗ) призвів до появи різноманітних лікарських форм: парентеральних, офтальмологічних, пероральних, зовнішніх тощо. Серед можливих шляхів введення систем доставки ліків на основі наноносіїв зазначають інгаляційний [12], аргументуючи це тим, що легені мають велику площу поверхні й не містять гістогематичних бар'єрів, які б обмежили всмоктування наночастинок у кров, забезпечуючи тим самим системний вплив на організм в цілому.

**Системи цільової доставки лікарських речовин на основі полімерних носіїв.** У доставці ЛЗ реалізують два основних механізми дії частинок останніх:

- пасивний (завдяки невеликим розмірам наночастинок можуть накопичуватися в органі-мішені);
- активний з використанням специфічних медіаторів для зв'язування з рецепторами на поверхні клітини-мішені [25].

Системи доставки ліків (СДЛ) є, як правило, колоїдними системами, і їх можна класифікувати залежно від агрегатного стану та морфологічних особливостей [1]. Згідно з цією класифікацією, їх поділяють на: наносуспензії; ліпосоми; змішані міцели; кристалічні структури (ліотропи); мікроемульсії; наноемульсії; нанокапсули, сурфактанти; полімерні наночастинок; тверді ліпідні наночастинок та наноліпідні носії.

Існує також класифікація, в основу якої покладено природу носія [25]. Згідно з нею, наночастинки для доставки ліків можуть бути:

- полімерні (включаючи міцели і дендримери);
- ліпідні (ліпосоми); сюди також можна віднести ліпідні нанокапсули [18], хіломікронподібні емульсії та рекомбінантні ліпопротеїни низької щільності [75] тощо;
- вірусні;
- органометалеві наночастинки (наприклад, нанотрубки).

За останні десятиліття розроблено багато нових СДІ в орган-мішень на полімерних носіях природного та синтетичного походження [52]. Серед них важливе місце займають спеціально сконструйовані поверхнево-активні полімерні носії, які не лише здатні іммобілізувати лікарські сполуки, а й містять спеціальні вектори, що забезпечують цільову доставку до патологічних клітин, і фрагменти (наприклад, фосфатидил холін, фолієва кислота, поліетиленгліколь (ПЕГ), які полегшують подолання клітинної ліпідної мембрани [15]. Розробка нових нанорозмірних систем для доставки лікарських засобів у клітини пухлин є одним із найбільш пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної промисловості. Такі носії протипухлинних препаратів повинні мати унікальні структурно-функціональні властивості, зокрема, малий розмір частинок, високу стабільність, а також специфічний гідрофільно-гідрофобний баланс.

До наноносіїв висуваються особливі вимоги. Так, зазначають, що для ефективних систем доставки ліків необхідно поєднати дві структури з несумісними властивостями: наноліки мають бути стабільними і зберігати хімічну структуру протягом певного періоду та водночас бути здатними до біодеградації (руйнування складних речовин, матеріалів, продуктів у результаті діяльності живих організмів). У роботі V. P. Torchilin (2006) до систем доставки ліків висуваються такі основні вимоги:

- 1) пролонгована циркуляція у крові;
- 2) здатність до акумуляції у зоні патологічного процесу;
- 3) здатність ефективно переносити молекули діючої речовини у клітину й окремі органели;
- 4) здатність нести певний контрастний агент, за допомогою якого можна у реальному часі спостерігати за накопиченням ЛЗ у зонах патологічного процесу.

У статті М. Головенко та В. Ларіонова (2008) міститься перелік параметрів «ідеального» наноносія. Окрім вищезазначених, це:

- розмір частинок  $<100$  нм;
- фізична стабільність у цілісній крові;
- сумісність із білками, пептидами, нуклеїновими кислотами;
- мінімальний вплив наноносія на активну речовину;
- можливість зміни профілю вивільнення ЛЗ;
- економічна ефективність процесу виготовлення наночастинок.

Нанорозмірні системи доставки лікарських препаратів (5–250 нм) здатні змінити терапію різних захворювань завдяки, в першу чергу, підвищеній здатності долати різні біологічні бар'єри, збільшенню часу напіввиведення та адресній (цільовій) доставці лікарського засобу.

Основна **мета** створення наномолекулярних лікарських речовин:

- подолання біологічних бар'єрів, наявних в організмі (кишечник – кровоносне русло, кровоносне русло – тканина, гематоенцефалічний бар'єр) [40];
- подолання набутої резистентності (запобігання розвитку стійкості) до лікар-

ських речовин. Молекулярне конструювання водорозчинних полімерів, які б, окрім таких характеристик, як нетоксичність та біодеградабельність, були універсальними носіями для ЛЗ різної природи та могли долати природні біологічні бар'єри як на тканинному, так і на клітинному рівнях [23, 36], є актуальним завданням сучасної біології та молекулярної біофізики;

- зменшення побічних ефектів (токсичність, алергенність);
- збільшення часу життя лікарського препарату в організмі.

Найбільш вивченими до теперішнього часу і безпечними є полімерні міцели і кон'югати *полімер - лікарська речовина*, оскільки вони не накопичуються в організмі [77]. Доведено, що гідрофільні полімери, такі як ПЕГ, можуть бути кон'юговані ковалентно або адсорбовані на поверхні наночастинок з метою формування «корони», яка забезпечує просторову стабілізацію та забезпечує «невидимість» для системи моонуклеарних фагоцитів і опсонізуючих білків (імуноглобулінів і факторів комплемента) [10, 71].

Завдяки унікальним розмірам і модифікації поверхні, наночастинок ідеально підходять для подолання низки фізіологічних бар'єрів (кишкова стінка, гематоенцефалічний бар'єр та ін.). З одного боку, це збільшує терапевтичну концентрацію в тканинах організму, з іншого – дає змогу подолати печінковий бар'єр. Відомо, що швидкий кліренс лікарських препаратів забезпечується системою моонуклеарних фагоцитів печінки та селезінки і прискорюється опсонізацією наночастинок факторами комплемента й імуноглобулінами.

Основний інтерес на даний момент становлять кон'югати *полімер-лікарська речовина*, отримані методом ковалентної адсорбції біологічних молекул на поліетиленгліколі. Перевагою таких препаратів є значно знижена токсичність, імуногенність і алергенність, а також пролонгований ефект.

Електронно-променева іммобілізація має незаперечну перевагу перед традиційною хімічною, багаторазово збільшує ефективність синтезу наноконструкцій.

Основою технології, що використовується у виробництві, є електронні прискорювачі. Дані прискорювачі дають змогу отримувати спрямований потік прискорених електронів з енергією кілька МеВ, здійснювати опромінення протягом довільно обраного часу, точно дозувати поглинену об'єктом дозу опромінення. До теперішнього часу знайдені технологічні рішення, коли при спільному опроміненні біологічноактивних молекул і водорозчинних інертних полімерів (поліетиленоксид, поліакриламід, декстрини) одночасно досягається ковалентне зшивання полімеру й активної речовини без пошкодження навіть нестійких молекул. Зшивання здійснюється шляхом активації вільно-радикальних процесів, характеризується формуванням міцних ковалентних зв'язків. Таким чином, можна отримувати композитні речовини із заданими властивостями (наприклад, багатошарові полімери).

Використання даної технології дає змогу створювати лікарські препарати з низькою токсичністю (відсутність алергічних реакцій), високою ефективністю (збільшення тривалості дії за рахунок іммобілізації на полімері-носії активних молекул, що не піддаються деградації), а також високою біодоступністю (полімер-носії дає активним речовинам змогу всмоктуватися в кишечнику, захищаючи від руйнування травними ферментами).

Наявні хімічні методи створення іммобілізованих на полімерних носіях препаратів характеризуються багатостадійністю, використанням високотоксичних сполук, що потребує багаторазового очищення й інактивації проміжних сполук на кожній стадії. Усе це робить процес іммобілізації громіздким, технологічно перевантаженим і малорентабельним.

Наявні іммобілізовані хімічним шляхом комерційні препарати істотно дорожчі від своїх неіммобілізованих аналогів (наприклад, філграстим і пегфілграстим).

**Полімерні наноносії, їх класифікація, властивості й застосування у клініці.** Активне дослідження полімерних носіїв у сучасній нанофармакології пов'язане із тим, що вони виявляють ряд корисних властивостей і відповідають багатьом вимогам до наноносіїв. Полімерні наноносії можна класифікувати за структурою:

- *капсули* (полімерні наночастинки, або кон'югати «полімер-ЛЗ») [9]. У ролі носія може використовуватись альбумін, ПЕГ, N-(2-гідроксипропіл)- метакриламід кополімер. Прикладом полімерних наноліків є абраксан, його застосовують для лікування злоякісних пухлин молочної залози;
- *амфифільні макромолекули* зі серцевиною та корком (полімерні міцели). У ролі носія може застосовуватися полімер на основі ПЕГ [16, 24, 46, 62, 69, 72, 84].
- *розгалужені макромолекули, або дендримери*. Найрозповсюдженішим полімером, що застосовується для цих цілей, є поліамідоамін [30, 59].

Полімерні наночастинки можна класифікувати за походженням на **природні** (біополімери) та **синтетичні**.

Активно використовуються як системи доставки біополімери: білки та полісахариди. Їхні переваги полягають у високій біосумісності, здатності до деградації в організмі та подальшого виведення, подібності до позаклітинного матриксу. Полімери виступають у ролі своєрідних «скелетів», або «каркасів», переносячи активні біомолекули, такі як фактор росту, нестероїдні протизапальні засоби, кортикостероїди. Основними природними полімерами у системах доставки ліків є колаген, желатин, фібрин, хітозан, альгінат тощо [65]. Синтетичні полімери відкривають ширші можливості для модифікації структури, контрольованого вивільнення та розподілу в органах і тканинах. Дендримери – одні з найперспективніших носіїв серед вищезазначених полімерних носіїв. Вони здатні переносити молекули діючої речовини як всередині, так і адсорбовані на своїй поверхні. Структура дендримерів добре визначена [56] і може контролюватись у процесі синтезу. На сьогодні ЛЗ на їх основі для лікування генітального герпесу й інфекції вірусу імунодефіциту людини вже проходять заключний етап клінічних випробувань [30].

До нанофармацевтичних протиракових засобів висувають додаткові вимоги:

- після прийому вони мають проникати через фізіологічні бар'єри з мінімальною втратою активності та зниженням концентрації у крові;
- після потрапляння до тканини мають селективно нівелювати ракові клітини, не впливаючи на нормальні клітин;
- їх розміри мають бути достатньо великими, щоб запобігти раптовому проникненню через судини й уникнути токсичних ефектів, і водночас достатньо малими для того, щоб не затримуватись у ретикулоендотеліальній системі печінки та нирок, а також не бути захопленими макрофагами. Зокрема, для хіміотерапії злоякісних пухлин їх розміри не мають перевищувати 100 нм;
- поверхня наночастинок для доставки ЛЗ має бути гідрофільною, щоб уникати захоплення макрофагами [25, 51].

Незважаючи на низку переваг, є також певні недоліки, пов'язані зі складністю контролю за синтезом полімерів [65].

**Системи внутрішньоклітинної доставки ЛЗ та генна терапія.** Однією з ключових проблем доставки ліків є внутрішньоклітинний транспорт ЛЗ. Цей процес утруднений кількома факторами: неспецифічність носіїв або їх нездатність проникнути

крізь клітинну мембрану, лізосомальний гідроліз ЛЗ (пептидів, нуклеїнових кислот), що проникли ендоцитотичним шляхом. Вирішенням цієї проблеми є застосування так званих пептидів, що проникають у клітину (cell penetrating peptides, CPP), вперше виявлених у вірусі імунodefіциту людини. Ці пептиди здатні переносити приєднані до них молекули гідрофільних ЛЗ через клітинну мембрану шляхом пептидної трансдукції. Молекули поділяють на три класи: похідні природних білків різних організмів (ТАТ-пептид), модельовані пептиди (отримані поєднанням двох пептидів із джерел різного походження, наприклад, вірусу імунodefіциту людини та SV40) і синтетично отримані поліаргініни. Для цих молекул описано кілька механізмів проникнення у клітину поза гідролізом лізосомальними ферментами [85]. Інший спосіб уникнення лізосомального руйнування описано у статті L. M. Bareford та P.W. Swaan (2007). Цей механізм полягає у навантаженні лізосом фоточутливими речовинами перед введенням ЛЗ. Після злиття ендосоми з діючою речовиною та лізосомою клітини опромінюють, а фоточутливі речовини утворюють реакційноздатні сполуки, що окиснюють мембрану лізосом. Мембрана руйнується, вивільняючи у цитоплазму молекули діючої речовини. Такий підхід можна застосувати у лікуванні ракових захворювань. Можливе також ковалентне сполучення вищезазначених проникаючих у клітину пептидів із молекулами ПЕГ, які екранують їх від зв'язування із клітинною мембраною через залишок гідразону. Гідразон при значеннях рН 5,0–6,0 руйнується, звільняючи тим самим молекулу CPP від «екрана» ПЕГ і даючи можливість взаємодіяти з клітинною мембраною. Завдяки цьому стає можливим контрольований внутрішньоклітинний транспорт ЛЗ [14, 85].

Велику увагу слід приділяти також токсикологічному аспекту використання наночастинок, який вивчено недостатньо. Відомо, що реакція імунної системи на наночастинки залежить від їхніх розмірів. Зокрема, наночастинки з діаметром  $\geq 200$  нм сильніше активують систему комплементу і швидше елімінуються із кровоносної системи. Вважається також, що зі зменшенням діаметра наночастинок зростає її токсичність унаслідок збільшення питомої поверхні. Це, в свою чергу, приводить до активізації окисно-відновних процесів, у яких беруть участь атоми наночастинок, і утворення вільних радикалів. Одним із напрямів використання наночастинок може стати доставка антигенів для вакцинації чи специфічної активації Т-клітинного імунітету [35]. Слід також відзначити статтю [33], присвячену етичним аспектам наномедицини. Висвітлюється проблема токсичності, неконтрольованого самозбирання та потреба контролю функцій наночастинок, які використовуються для доставки ліків.

Таким чином, дослідження щодо СДЛ дають змогу розробити нові лікарські препарати, які мають кращі фармакологічні, фізико-хімічні та фармацевтичні властивості, ніж традиційні. На жаль, недостатньо вивченим є токсикологічний аспект застосування цих нових препаратів. Незважаючи на те, що розробка наноносіїв стикається із певними труднощами, подальші досягнення у клітинній біології, нанотехнологіях і наномедицині дають змогу вирішити ці проблеми [2].

**Використання ПЕГ як носіїв для доставки ліків.** СДЛ з використанням полімерних носіїв, які ковалентно зв'язуються з досліджуваними молекулами, відіграє важливу роль у сучасній терапії [60, 90].

При доставці ліків найчастіше використовують неіонний полімер ПЕГ [60]. Через свою високу розчинність у воді полімер ПЕГ вважається універсальним кандидатом на зв'язування з проліками (хімічно модифіковані форми речовин, які в біосередовищах організму внаслідок метаболічних процесів перетворюються на ЛЗ). Як відомо, пегілювання

(тобто ковалентне приєднання ПЕГ пептидів білків, ліків і біологічно активних речовин) підвищує розчинність гідрофобних лікарських засобів у воді, продовжує час циркуляції, мінімізує неспецифічне поглинання і забезпечує конкретне цільове фокусування пухлини через ефект підвищеної проникності й ефект утримання (EPR-ефект). Це властивості, за якими молекули певних розмірів, зазвичай ліпосоми, наночастинки та макромолекулярні лікарські речовини мають тенденцію до акумулювання у тканині пухлини [32, 67, 88]. EPR-ефект має важливе значення у доставці наночастинок і ліпосом до ракових клітин [64]. Він допомагає у перенесенні наночастинок та у поширенні (розповсюдженні) всередині тканини пухлини. Були розроблені численні терапії на основі використання ПЕГ, і декілька з них отримали визнання на ринку. Багато досвіду було накопичено в клініці, що допомогло розробити ПЕГ–пролікарські кон'югати з покращеною терапевтичною дією і зниженою системною токсичністю.

У 1975 р. було вперше запропоновано раціональну модель для фармакологічно-активних полімерів [76]. Ідеальна модель проліків зазвичай складається з кількох компонентів (рис. 1) [82]:

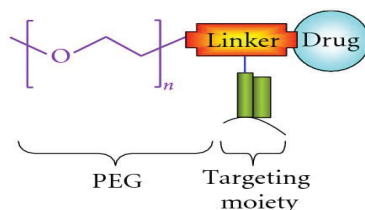


Рис. 1. Схематичне зображення проліків на основі ПЕГ із цільовим агентом [82]: PEG – полімер як носій; Drug – лікарський засіб, пептид або білок як біологічно активний компонент; Targeting moiety – молекула або цільовий фрагмент.

Ковалентне приєднання ПЕГ до досліджуваних молекул відіграло роль у встановленні системи доставки проліків [37, 49]. Пегілювання було вперше відкрито Девісом і Обуховським у 1970-х роках для модифікації альбуміну і каталази. Після цього була розроблена і значно розширена процедура пегілювання [6, 7, 31, 45, 53, 70, 81]. Властивості біологічно інертних (біосумісних) ПЕГ-вмісних полімерів походять від їх гідрофільності і гнучкості. Вважається, що ПЕГ є дещо гідрофобною речовиною через його розчинність у багатьох органічних розчинниках.

Як правило, більшість проліків на основі ПЕГ були розроблені для доставки протипухлинних агентів, таких як паклітаксел, метотрексат і цисплатин. Для зменшення побічних ефектів і отримання більш конкретного контролю ЛЗ до тканин пухлини [61] були розроблені високомолекулярні проліки, що містять цитотоксичні компоненти. Ймовірно, макромолекулярні протипухлинні проліки є стабільними у кровотоці й мають деградувати лише після досягнення клітини-мішені, або тканини. Тому ПЕГ-пролікарські сполуки можна застосовувати для активації зовнішньо- або внутрішньоклітинними ферментами, вивільняючи лікарську речовину *in situ* (рис. 2) [76].

ПЕГ-модифікація пептидних препаратів, що запропонувала серйозні зміни в результаті лікування, намітила сьогодні великі перспективи при таких захворюваннях, як ферментні дефіцити, лейкемія, хронічні запальні захворювання, онкологія, хронічні вірусні інфекції, кардіоваскулярна патологія. Пегілювання лікарських препаратів пептидної структури має низку вагомих і безсумнівних переваг, які раніше були просто неможливими при використанні нативних аналогів: посилення біологічної активності, подовження періоду

“ефективного” напівжиття, сповільнення виведення, відсутність піків плазмової/тканинної концентрації, пониження токсичності й імуногенності. Проте було б невірним вважати, що пегілювання – це лише позитивний результат, а ПЕГ-кон’югати мають самі лише переваги перед нативними пептидами. До основних недоліків ПЕГ-кон’югованих пептидів, що використовуються у клінічних випробуваннях і як уже дозволені лікарські форми можна віднести: можливе зменшення активності білка, пов’язане з вибором «неправильного» розміру чи структури ПЕГ; з тою ж причиною може бути пов’язане і можливе подовження елімінації пептиду. Так чи інакше, отримані результати уже проведених досліджень і клінічних випробувань, що продовжуються з ПЕГ-модифікованими препаратами білкової структури, а також експериментальні дані свідчать про явну перевагу кон’югованих аналогів порівняно з нативними пептидами. Сам же напрям створення і використання ПЕГ-модифікованих білків, без перебільшення, можна вважати новацією, кінцеві можливості якої ще належить оцінити спеціалістам різних напрямів медичної науки.

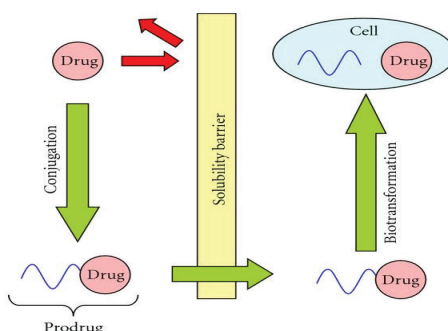


Рис. 2. Схематичне зображення концепції проліків [76]: Drug – лікарський засіб; Prodrug – проліки – хімічно модифікована форма лікарського засобу (ефір, сіль, сіль ефіру), що в біосередовищах у результаті метаболічних процесів перетворюється в саму лікарську речовину; Conjugation – кон’югація; Solubility barrier – біологічний бар’єр; Biotransformation – біотрансформація; Cell – клітина.

**Властивості ПЕГ і конструювання наноносія.** ПЕГ у найбільш загальній формі представлений лінійним або розгалуженим поліетером із гідроксильними групами. ПЕГ синтезований аніонною полімеризацією етилен оксиду, ініційованою нуклеофільною атакою епоксидного кільця гідроксид-іонами. Найбільш корисним для поліпептидної модифікації є монометокси-ПЕГ (м-ПЕГ) (рис. 3).

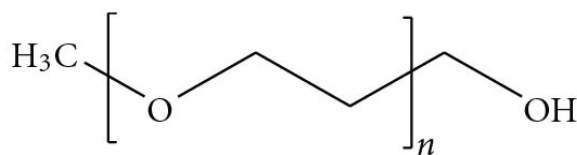


Рис. 3. Молекулярна структура монометокси-ПЕГ [76].

З іншого боку, м-ПЕГ синтезується шляхом аніонної полімеризації відкритого кільця, ініційованого метоксид іонами. Успішне зв’язування ПЕГ з біомолекулами залежить від хімічної структури, молекулярної маси, стеричних перешкод і реакційної здатності як біомолекули, так і полімеру. Для того, щоб синтезувати біологічну сполуку, обидві хімічні речовини (наприклад, біологічно активна речовина та полімер) мають володіти функціо-

нальною групою, такою як  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$  або  $-\text{NH}_2$ . Таким чином, методика формування кон'югату включає в себе захист зняття захисту груп.

Одним із найважливіших параметрів молекул, модифікованих ПЕГ, є їх гідрофільність, яка формує принципово нові фізико-хімічні властивості зміненого пептиду. Велика концентрація атомів водню навіть в одній молекулі ПЕГ дає їй змогу зв'язуватися з 2-3 молекулами води. Подібна гідратація призводить до формування "водяної хмари" навколо модифікованої молекули ПЕГ+білок, за рахунок цього значно підвищується її гідродинамічний радіус [29, 42]. Ця гідратаційна оболонка, з одного боку, значно підвищує розчинність і біодоступність препарату, а з іншого боку – захищає молекулу від інших білків (нейтралізуючі антитіла, комплемент) [47]. Таким чином ПЕГ-модифіковані пептиди більш захищені від активного фаго- та ендоцитозу клітинних структур макроорганізму. Довші ланцюги ПЕГ обумовлюють більшу тривалість періоду напівжиття кон'югату "ПЕГ-пептид" та його фармакологічну стабільність. Ще одним важливим фактором, який впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику ПЕГ-модифікованих пептидів, є структура ПЕГ-ланцюгів: розгалужена молекула ПЕГ формує уповільнення активного метаболізму препарату, що також призводить до збільшення часу активної циркуляції препарату у крові. Із розгалуженим ланцюгом ПЕГ також пов'язана і значно менша імуногенність модифікованих препаратів при зберіганні їх фармакологічних властивостей [34]. Подібні ефекти можуть бути досягнуті також іншим шляхом – зв'язуванням пептиду не з однією молекулою ПЕГ, а з кількома, які мають лінійну структуру. Достатньо вивченим прикладом у цьому зв'язку є молекула інтерлейкіну-2 [42].

Хімічна кон'югація лікарських речовин чи інших біомолекул із полімерами та їх модифікаціями можуть утворювати стабільні зв'язки, такі як ефірні, амідні (пептидні) та дисульфідні. Отриманий зв'язок має бути відносно стабільним для того, щоб запобігти вивільненню лікарського засобу під час його транспортування та досягнення цілі. Ковалентні зв'язки (наприклад, ефірні чи амідні) є порівняно стійкі, вони можуть доставити препарат у цільову мішень. Тим не менш, у деяких випадках такі зв'язки не зовсім легко звільняють цільові сполуки і пептиди під впливом прийнятих змін навколишнього середовища [78]. Тому комплекс ПЕГ - лікарський засіб може бути адаптований для вивільнення вихідної лікарської речовини *in situ* активацією зовнішньо- чи внутрішньоклітинними ферментами або зміною рН.

ПЕГ має обмежену кон'югаційну здатність, оскільки містить лише одну (дві у разі модифікації поліетиленгліколів) кінцеву функціональну групу на кінці полімерного ланцюга. Для подолання цього обмеження було запропоновано зв'язування амінокислот, таких, як дикарбонові амінокислоти й аспарагінова кислота з ПЕГ [26, 27]. Такі дериватизації збільшують кількість активних груп вихідної молекули ПЕГ.

**Клінічне застосування речовин на основі ПЕГ.** До ПЕГ-кон'югатів, що мають клінічне використання у практиці, належать:

- **адаген** – це один із перших ПЕГ-білкових кон'югатів, що ввійшли у клінічну практику [28]. Застосовується для лікування важкого комбінованого імунодефіциту (ВКІ). ВКІ є аутосомно-рецесивним генетичним розладом, спричиненим дефіцитом аденозин деазмінази. Він зазвичай призводить до смерті у дітей, якщо пацієнт не перебуває в захисній ізоляції або не підлягає пересадці кісткового мозку. Як альтернатива, адаген вводять внутрішньом'язово кожні 7 днів. Це замісна терапія, і її повторюють до кінця життя пацієнтів, дотримуючись графіку дозування: 10 од.  $\cdot \text{кг}^{-1}$ , 15 од.  $\cdot \text{кг}^{-1}$  і 20 од.  $\cdot \text{кг}^{-1}$  для перших трьох доз і тижневої підтримуючої дози 20 од.  $\cdot \text{кг}^{-1}$ . Тим не менше, проблеми, пов'язані з імуні-

тетом, зареєстровані для пегадемази (важкий комбінований імунodefіцит при вродженій недостатності аденозин дезамінази, якщо трансплантація кісткового мозку неможлива), і її користь довготривалого лікування ще підлягає з'ясуванню [17, 20, 47].

- **онкаспар** (мПЕГ-L-аспарагіназа), або пегаспаргас – це протипухлинний лікарський засіб, ПЕГ-модифіковане похідне ферменту L-аспарагінази, застосовується для лікування гострого лімфобластного лейкозу [21]. Шляхом пегілювання зроблена спроба подолати декілька факторів, що обмежують корисність аспарагінази як терапевтичного засобу, таких як високе очищення, імунологічні фактори, а також інактивація в результаті конвертації в аспарагін через аспарагін синтетазу. Також імунологічні побічні ефекти, такі як гіперчутливість реакції (до 73%), були основними факторами, що обмежували клінічну корисність L-аспарагінази [57].

Пегаспаргас був розроблений у 1970–1980 рр., впроваджений в клінічних випробуваннях у 1980 р. [11, 43]. Клінічні дослідження продемонстрували безпеку з точки зору незначного падіння реакції гіперчутливості і тривалої дії. Випробування визначили різні протоколи (щотижня або кожні два тижні) та рецепти з режимом множинного застосування ліків для лікування різних злоякісних новоутворень [50].

- **мірцера** (активатор еритропоєтинових рецепторів або метоксиполіетиленгліколь-епоєтин бета) – хімічно синтезований активатор рецепторів еритропоєтину тривалої дії, ковалентний кон'югат білка, який синтезується шляхом використання технології рекомбінантної ДНК в клітинах яєчника китайського хом'яка, з лінійним ПЕГ. У даний час використовується для лікування ниркової анемії у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Пегілювання еритропоєтину продовжує період напіврозпаду приблизно до 130 год [63]. Дарбепоедин альфа (Aranesp) – це аналог еритропоєтину, який стимулює продукцію червоних кров'яних клітин. У зв'язку з включенням амінокислотної мутації має більш високу швидкість глікозилювання і, отже, потребує раз на один або на два тижні ін'єкцій.

- **пегасис** (пегінтерферон альфа-2а) – це лікарська речовина, яка використовується для лікування хронічного гепатиту С, окремо, або в комбінації з антимікробним рибавирином. Пегасис складається з ПЕГ-інтерферону альфа-2а, призначеного опосередковувати противірусну імунну відповідь. Пегілюваний інтерферон продемонстрував більш високу ефективність, збільшуючи час кліренсу білка, що дає змогу підтримувати рівень концентрації інтерферону в крові для контролю хронічного гепатиту С. Клінічні дослідження пегасиса показали, що 180 мкг пегінтерферону альфа-2а, при вживанні один раз на тиждень у пацієнтів з гепатит С-пов'язаним цирозом або фіброзом були значно ефективнішими, ніж 3 млн одиниць стандартного інтерферону альфа-2а [38, 74, 92].

- **ПЕГ-інтрон** (пегінтерферон альфа-2b) [66] застосовується для дезактивації вірусної інфекції гепатиту С. ПЕГ кон'югування з  $\alpha$ -інтерфероном було схвалено FDA для використання у 2001 р. Рекомендоване дозування для автономної ПЕГ-інтрон терапії становить 1 мг/кг на тиждень протягом 52 тижнів [22, 66]. Тим не менш, у деяких дослідженнях припускають, що пегінтерферон  $\alpha$ -рибавірин комбінована терапія має більш високий ризик нейтропенії і тромбоцитопенії, ніж інтерферон  $\alpha$ -рибавірин [13, 58], хоча обидва види терапії, як повідомлялося, мають подібні побічні ефекти.

- **сомаверт** (пегвісомант) – це кон'югат, що використовується для лікування акромегалії, не даючи гормонів росту людини (ГР) зв'язуватися з його рецептором, оскільки це зв'язування активує сигнальні шляхи, які ведуть до генерації інсулінозалежного фактора росту-1. Це генетично сконструйований аналог ГР, кон'югований з ПЕГ, який був ухвалений для використання з 2003 р. [8]. Акромегалія – це хронічне порушення обміну речовин,

що спричинюється при виробленні гіпофізом надлишку ГР після закриття епіфізарних пластинок. Пегвісомант інгібує димеризацію рецептора ГР через його підвищену афінність до сайту 1 рецептора ГР [8]. Загалом, пегілювання знижує активність антагоніста рецептора гормона росту. Тим не менш, 4–6 ПЕГ-5000 фрагменти, які додаються до пегвісоманту, продовжують термін його напіврозпаду і дають можливість вживати його один раз на день, оскільки швидкість виведення з організму значно знижується, що робить його ефективним засобом для лікування акромегалії [73]. Рекомендоване дозування для пацієнтів починається з підшкірного введення дози 40 мг. Пацієнт може самостійно вводити 10 мг соматерту щодня з корективою у дозуванні в 5 мг, збільшуючи дозу залежно від підвищення або зниження інсулінового фактора росту-1 [86, 87]. Однак, оскільки пегвісомант може збільшити толерантність до глюкози, призначають догляд за хворими на цукровий діабет.

- **невласта** (пегфілграстим) – кон'югат утворений з 20 кДа лінійного монометокси-ПЕГ альдегіду та гранулоцитарним макрофагальним колонієстимулюючим фактором G-CSF [68]. Невласта використовується для пригнічення інфекції фебрильної нейтропенії (нейтропенічної лихоманки) і була ухвалена для використання у 2002 році. Пегілювання збільшує період напіврозпаду білкової сироватки до 42 год порівняно з напіврозпадом сироватки 3,5–3,8 годин для немодифікованого G-CSF. Таким чином, загальна доза зводиться до однієї дози циклу, котрий є настільки ж ефективним, як щоденна доза G-CSF [44, 68, 89]. Рекомендована доза невласти – одноразове підшкірне введення 6 мг один раз за цикл хіміотерапії [91].

- **критекса** (пеглотиказа) – пегільована уратоксидаза ссавців (уриказа) [79]. Це рекомбінантна тетрамерна уратоксидаза, що використовується для лікування хронічної подагри. Пеглотиказа запобігає запаленню та болю через утворення уратних кристалів у плазмі. Перевага критекси над іншими стандартними методиками – це вища ефективність у лікуванні подагри [48]. Тим не менше, пеглотиказа є імуногенною, оскільки показано, що підшкірні та внутрішньовенні ін'єкції пеглотикази в клінічних випробуваннях стимулювали синтез антитіл [39, 55, 83]. Проте було встановлено, що продукування антитіл було обумовлено ПЕГ, а не уриказою. Крім того, пероксид водню може бути отриманий у процесі перетворення сечової кислоти в алантоїн уриказою, необхідно встановити довгостроковий захист пеглотикази. Перехідний локальний біль, повільне поглинання, алергічні реакції, викликані підшкірними ін'єкціями пеглотикази, не спостерігалися після внутрішньовенних ін'єкцій. Тим не менш, внутрішньовенні ін'єкції є незручними при введенні самому собі та можуть викликати інфузійні реакції у мультидозових випробуваннях [19, 80, 93].

На кафедрі органічної хімії «Львівської політехніки» здійснено синтез нового ряду біологічно толерантних поліетиленглікольовмісних олігомерних носіїв і нанорозмірних систем доставки антимікробних та протипухлинних препаратів в орган-мішень на основі олігомерів з бічними пероксидними й епоксидними групами [3]. Бінарні кополімери поєднують у своїй структурі пероксидні групи, здатні до утворення вільних радикалів у заданому температурному діапазоні, та епоксидні групи, що забезпечують взаємодію з поліоксиетиленгліколями, спиртами, амінами й іншими сполуками, зокрема, продуктами природного походження, які містять рухливий атом водню.

З метою створення розчинних у воді олігомерних носіїв, а також покращення проникності їхніх кон'югатів із ліками крізь клітинну мембрану, в молекули введено гідрофільний монозаміщений поліетиленгліколь (м-ПЕГ), молекулярною масою 750 г/моль.

Полімерний гребенеподібний ПЕГ-вмісний носій є кополімером 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-ін (БЕП) і гліцидил метакрилату (ГМА), модифікованого монометилловим етером поліетиленгліколю (мПЕГ)-полі-(БЕП-ГМА)-графт-мПЕГ [4].

Кополімери ВЕП-ГМА містять контрольовану кількість реакційно здатних пероксидних і епоксидних фрагментів, добре розчиняються у полярних органічних розчинниках, але є нерозчинними у воді, що обмежує їхнє використання як носіїв для лікарських препаратів.

**Полімерний носій ВЕП-ГМА-ПЕГ і його використання.** Відомо, що амфифільні ПЕГ-вмісні полімери у водних розчинах утворюють міцелоподібні структури. Важливою для таких міцел є їх здатність солубілізувати погано розчинні ліки, підвищуючи їх біосумісність. Окрім того, перебуваючи у кон'югованій міцелярній формі, лікарські речовини захищені від можливих взаємодій із навколишнім біологічним середовищем, тому можуть довше перебувати в організмі, не втрачаючи стабільності, накопичуватись в органі-мішені та не спричиняти небажаних побічних ефектів [41].

Застосування спеціальних носіїв для доставки лікарських препаратів у клітини-мішені може допомогти подолати цілу низку проблем, що виникають при лікуванні тяжких захворювань, у першу чергу ракових. Це – негативні наслідки неспецифічного впливу ліків на здорові клітини організму, низька чутливість ракових клітин до деяких протипухлинних препаратів, використаних у нетоксичній для організму дозі, резистентність клітин злоякісних пухлин до хіміотерапевтичних чинників і резистентність патогенних мікроорганізмів до антибіотиків. У роботі [5] було досліджено ефективність застосування нової нанорозмірної системи доставки ліків у клітини пухлин, як чутливих, так і резистентних до дії протипухлинних препаратів, зокрема доксорубіцину.

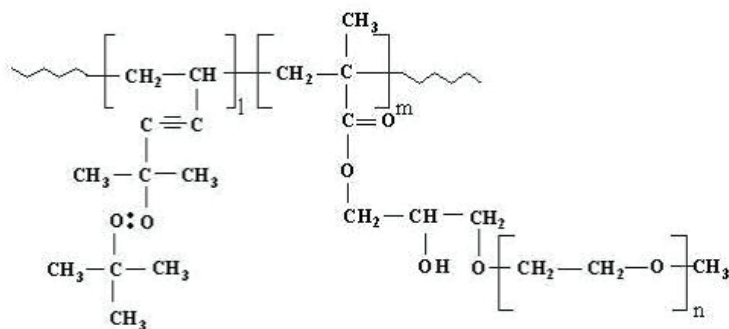


Рис. 4. Хімічна структура полімеру (VEP-GMA)-graft-mPEG.

Для цього використовували модифікований поліетиленгліколем полімерний носій ВЕП-ГМА, синтезований на кафедрі органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» (рис. 4).

Показано, що доксорубіцин, іммобілізований на такому носії, значно сильніше, ніж вільний доксорубіцин, пригнічує проліферацію клітин лінії A549 карциноми легені людини, лінії HCT116 колоректальної карциноми людини, лінії MCF-7 та її резистентної до доксорубіцину сублінії MCF-7/ADR карциноми молочної залози людини. Застосування полімерного носія ВЕП-ГМА-ПЕГ дало змогу знизити діючу дозу доксорубіцину щонайменше у 10 разів зі збереженням антинеопластичного ефекту цього препарату, що передбачає суттєве зменшення негативних побічних ефектів такої хіміотерапії. Встановлено пришвидшене поглинання пухлинними клітинами доксорубіцину у складі транспортного комплексу з носієм, порівняно з поглинанням його вільної форми. Показано, що макрофіноцитоз чи ендоцитоз не задіяні у поглинанні клітинами таких комплексів доксорубіцину з полімерним носієм. Проводяться роботи з подальшого вдосконалення

створеного нанорозмірного полімерного носія шляхом його додаткової функціоналізації з метою підвищення адресності його дії на пухлинні клітини *in vitro* та *in vivo*.

Результати даного експерименту показали, що ні колхіцин, ні цитохалазин Б не впливають на інтенсивність поглинання комплексу доксорубіцину з полімерним носієм пухлинними клітинами лінії MCF-7. Звідси можна припустити, що полімерний компонент даного комплексу, що містить у своїй структурі ПЕГ, допомагає доксорубіцину ефективно долати таку біологічну перешкоду, як плазматична мембрана клітини. Очевидно, така інкапсуляція робить доксорубіцин недоступним для мембранних транспортерів АВС, які забезпечують клітинам резистентність до різних ксенобіотиків, у т.ч. протипухлинних препаратів. Оскільки доксорубіцин у вільному стані майже не нагромаджувався пухлинними клітинами ліній A549 та MCF-7/ADR, на відміну від його суттєвого нагромадження в цих клітинах за дії на них комплексів доксорубіцину з полімерним носієм, можна вважати, що такий носій допомагає цьому препаратів долати наявну в даних клітинах систему, котра забезпечує множинну резистентність до ліків.

Одержані в роботі результати свідчать про те, що доставка доксорубіцину в пухлинні клітини-мішені за допомогою синтезованих нанорозмірних полімерів класу AP із вбудованим у їхню структуру поліетиленгліколем дає змогу суттєво (у 10 разів) знизити ефективну діючу концентрацію цього протипухлинного препарату зі збереженням його цитотоксичного ефекту. Отже, завдяки застосуванню таких носіїв можна значно знизити дозу протипухлинних препаратів, які характеризуються сильною побічною токсичністю для і без того ослабленого організму пацієнта, що піддається хіміотерапії. Полімерний носій ВЕП-ГМА-ПЕГ був синтезований на основі олігомерних сполук. На цих носіях було іммобілізовано протипухлинний препарат доксорубіцин, який широко використовують у клініці для хіміотерапії пацієнтів із раковими захворюваннями.

Під час дослідження ізотерм поверхневого натягу розчинів носія та його кон'югату з доксорубіцином встановлено, що поверхнева активність кон'югату збільшується, а зменшення величини, при якій спостерігається перетин на ізотермі та який можна віднести до критичної концентрації утворення міцелоподібних гідрофобних зон, – про утворення достатньо стабільного поверхнево-активного кон'югату зі збільшенням гідрофобної складової внаслідок кон'югації. Утворення системи доставки, яка містить стабільний кон'югат, є дуже важливим, адже багато систем доставки ліків непридатні для використання через їхню нестабільність [54].

У разі збільшення кількості доксорубіцину в системі розмір частинок переважно зменшується, очевидно, внаслідок гідрофобізації та ущільнення міцелоподібних структур, які містять кон'юговану з носієм речовину, в результаті утворення водневих зв'язків. Витіснення молекул води та утворення водневих зв'язків кисневих атомів фрагментів  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  поліетиленгліколевих ланцюгів носія призводить до гідрофобізації останніх і утворення гідрофобних міцелоподібних структур у розчині, стабілізованих іншими ПЕГ ланцюгами, які не задіяні в кон'югації з доксорубіцином.

Наявність фракції частинок у розчині полімерного носія та в системах, що містять його кон'югат із доксорубіцином, пояснюється, очевидно, як полідисперсністю вихідного кополімеру (коефіцієнт полідисперсності – 3,5), так і наявністю вторинних структур, утворених молекулами носія або кон'югатів у результаті їх агрегації [3].

Також у роботах [4] було показано, що синтезований на основі олігопероксиду з бічними епоксидними групами ПЕГ-вмісний олігомер є водорозчинною поверхнево-активною речовиною, здатною іммобілізувати не розчинний у воді антибіотик левоміцетин

і утворювати нанорозмірні водні системи його цільової доставки, які забезпечують підвищену антимікробну активність препарату.

Таким чином, на основі літературних даних можна вважати перспективною розробку нових стабільних нанорозмірних систем доставки лікарських речовин в орган-мішень на основі ПЕГ, який має унікальні властивості, що забезпечить новий підхід у профілактиці та лікуванні багатьох захворювань.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Головенко М., Ларіонов В. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку // Вісн. фармакології та фармації. 2008. Т. 4. С. 8–16.
2. Прискока А. О., Чекман І. С. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів // Укр. мед. часопис. 2010. Т. 75. № 1. С. 14–18.
3. Рябцева А., Мітіна Н., Гаврилюк Д. та ін. Нанорозмірні системи доставки протиракових препаратів, іммобілізованих на поліетиленглікольовмісному полімерному носії // Вісн. Нац. ун-ту «Львів. політехніка». 2012. № 726. С. 377–383.
4. Рябцева А., Остапчук Ю., Мітіна Н. та ін. Поліетиленглікольовмісні олігомерні носії та нанорозмірні системи доставки антимікробних речовин на їх основі // Вісн. Нац. ун-ту «Львів. політехніка». 2011. № 700. С. 367–373.
5. Сеньків Ю., Рябцева А., Хеффетер П. та ін. Іммобілізація доксорубіцину на олігоелектролітному полімерному носії ВЕП-ГМА-ПЕГ підвищує швидкість надходження цього протипухлинного препарату в ракові клітини та ефективність його цитотоксичної дії // Біологічні Студії. 2012. Т. 6. № 2. С. 5–16.
6. Abuchowski A., McCoy J. R., Palczuket N. C. et al. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase // J. Biol. Chem. 1977. Vol. 252. N 11. P. 3582–3586.
7. Abuchowski A., Van Es T., Palczuket N. C., Davis F. F. Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol // J. Biol. Chem. 1977. Vol. 252. N 11. P. 3578–3581.
8. Alconcel S. N. S., Baas A. S., Maynard H. D. FDA-approved poly(ethylene glycol)-protein conjugate drugs // Polymer Chemistry. 2011. Vol. 2. N 7. P. 1442–1448.
9. Alexis F., Pridgen E., Molnar L. K., Farokhzad O. C. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles // Mol. Pharm. 2008. N 5. P. 505.
10. Avgoustakis K. Pegylated poly(lactide) and poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: preparation, properties and possible applications in drug delivery // Curr. Drug Deliv. 2004. Vol. 1. N 4. P. 321–333.
11. Avramis V. I., Tiwari P. N. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia // Int. J. Nanomedicine. 2006. Vol. 1. N 3. P. 241–254.
12. Bailey M. M., Berkland C. J. Nanoparticle formulations in pulmonary drug delivery // Med. Res. Rev. 2009. Vol. 29. N 1. P. 196–212.
13. Bailon P., Palleroni A., Schaffer C. A. et al. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon  $\alpha$ -2a for the treatment of hepatitis C // Bioconjugate Chem. 2001. Vol. 12. N 2. P. 195–202.
14. Bareford L.M., Swaan P.W. Endocytic mechanisms for targeted drug delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. 2007. Vol. 59. N 8. P. 748–758.
15. Barry R. L. PEG as a tool to gain insight into membrane fusion // Eur. Biophys. J. 2007. Vol. 36. N 4–5. P. 315–326.

16. *Batrakova E. V., Vinogradov S. E., Robinson S. M.* et al. Polypeptide point modifications with fatty acid and amphiphilic block copolymers for enhanced brain delivery // *Bioconjugate Chem.* 2005. Vol. 16. N 4. P. 793–802.
17. *Bax B. E., Bain M. D., Fairbanks L. D.* et al. In vitro and in vivo studies with human carrier erythrocytes loaded with polyethylene glycolconjugated and native adenosine deaminase // *British J. Haematology.* 2000. Vol. 109. N 3. P. 549–554.
18. *Béduneau A., Hindré F., Clavreul A.* et al. Brain targeting using novel lipid nanovectors // *J. Control. Release.* 2008. Vol. 126. N 1. P. 44–49.
19. *Biggers K., Scheinfeld N.* Pegloticase, a polyethylene glycol conjugate of uricase for the potential intravenous treatment of gout // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2008. Vol. 9. N 4. P. 422–429.
20. *Booth C., Hershfield M., Notarangelo L.* et al. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop // *Clin. Immunol.* 2007. Vol. 123. N 2. P. 139–147.
21. *Broome J. D.* Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects // *Nature.* 1961. Vol. 191. N 4793. P. 1114–1115.
22. *Bukowski R. M., Tendler C., Cutler D.* et al. Treating cancer with PEG intron: pharmacokinetic profile and dosing guidelines for an improved interferon-alpha-2b formulation // *Cancer.* 2002. Vol. 95. N 2. P. 389–396.
23. *Caruthers S. D., Wickline S. A., Lanza G. M.* Nanotechnological applications in medicine // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007. Vol. 18. N 1. P. 26–30.
24. *Chen H., Kim S., He W.* et al. Fast release of lipophilic agents from circulating PEG-PDLLA micelles revealed by in vivo forster resonance energy transfer imaging // *Langmuir.* 2008. Vol. 24. N 10. P. 5213–5217.
25. *Cho K., Wang X., Nie S.* et al. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. N 5. P. 1310–1316.
26. *Choe Y. H., Conover C. D., Wu D.* et al. Anticancer drug delivery systems: N4-acyl poly(ethylene glycol) prodrugs of ara-C: I. Efficacy in solid tumors // *J. Control. Release.* 2002. Vol. 79. N 1–3. P. 41–53.
27. *Choe Y. H., Conover C. D., Wu D.* et al. Anticancer drug delivery systems: multi-loaded N4-acyl poly(ethylene glycol) prodrugs of ara-C. II. Efficacy in ascites and solid tumors // *J. Control. Release.* 2002. Vol. 79. N 1–3. P. 55–70.
28. US Patent 4179337. Non-immunogenic polypeptides / *Davis F. F., Van Es T., Palczuk N. C.* 1979.
29. *Delgado C., Francis G. E., Fisher D.* The uses and properties of PEG - linked proteins // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 1992. Vol. 9. N 3–4. P. 249–304.
30. *Domalia T. A., Reyna L. A., Svenson S.* Dendrimers as multi-purpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35. P. 61–67.
31. *Dreborg S., Akerblom E. B.* Immunotherapy with monomethoxypolyethylene glycol modified allergens // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 1990. Vol. 6. N 4. P. 315–365.
32. *Duncan R., Sat Y.-N.* Tumour targeting by enhanced permeability and retention (EPR) effect // *Annals Oncology.* 1998. Vol. 9. P. 39.
33. *Ebbesen M., Jensen T. G.* Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications // *J. Biomed. Biotechnol.* 2006. Vol. 5. P. 1–11.
34. *Edwards C. K.* PEGylated recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor type I (r - HU - sTNF - RI): novel high affinity TNF receptor designed for chronic inflammatory diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 1999. Vol. 58. N 1. P. 173–181.

35. *Emerich D. F., Thanos C. G.* The pinpoint promise of nanoparticle-based drug delivery and molecular diagnosis // *Biomol. Eng.* 2006. Vol. 23. N 4. P. 171–184.
36. *Euliss L. E., DuPont J. A., Gratton S.* et al. Imparting size, shape, and composition control of materials for nanomedicine // *Chem. Soc. Rev.* 2006. Vol. 35. N 11. P. 1095–1104.
37. *Filpula D., Zhao H.* Releasable PEGylation of proteins with customized linkers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008. Vol. 60. N 1. P. 29–49.
38. *Fried M. W., Shiffman M. L., Rajender Reddy K.* et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. N 13. P. 975–982.
39. *Ganson N. J., Kelly S. J., Scarlett E.* et al. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase // *Arthritis Research Therapy.* 2005. Vol. 8. N 1. R12.
40. *Garcia-Garcia E., Andrieux K., Gil S.* et al. Colloidal carriers and blood–brain barrier (BBB) translocation: A way to deliver drugs to the brain? // *Int. J. Pharm.* 2005. № 298. P. 274–292.
41. *Glen S. Kwon.* Polymeric Drug Delivery Systems: Book. Boca Raton: Taylor & Francis. 2005. 653 p.
42. *Glue P., Rouizer-Panis R., Raffanel C.* et al. A dose ranging study of pegylated interferon-alfa2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group // *Hepatology.* 2000. Vol. 32. N 3. P. 674–653.
43. *Graham M. L.* Pegaspargase: a review of clinical studies // *Advanced Drug Delivery Rev.* 2003. Vol. 55. N 10. P. 1293–1302.
44. *Green M. D., Koelbl H., Baselga J.* et al. On behalf of the International Pegfilgrastim 749 Study Group // *Annals Oncology.* 2003. Vol. 14. P. 29–35.
45. *Greenwald R. B.* Drug delivery systems: anticancer prodrugs and their polymeric conjugates // *Expert. Opin. Ther. Pat.* 1997. Vol. 7. N 6. P. 601–609.
46. *He G., Ma L.L., Pan J., Venkatraman S.* ABA and BAB type triblock copolymers of PEG and PLA: A comparative study of drug release properties and «stealth» particle characteristics // *Int. J. Pharm.* 2007. Vol. 334. N 1–2. P. 48–55.
47. *Hershfield M. S., Buckley R. H., Greenberg M. L.* Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 316. N 10. P. 589–596.
48. *Hershfield M. S., Sundry J. S., Ganson N. J., Kelly S. J.* Development of PEGylated mammalian urate oxidase as a therapy for patients with refractory gout // *PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications.* 2009. P. 217–227.
49. *Hinds K. D.* Protein conjugation, cross-linking, and PEGylation // *Biomaterials for Delivery and Targeting of Proteins and Nucleic Acids.* 2005. P. 119–185.
50. *Ho D. H., Brown N. S., Yen A.* Clinical pharmacology of polyethylene glycol-L-asparaginase // *Drug. Metab. Dispos.* 1986. Vol. 14. N 3. P. 349–352.
51. *Igarashi E.* Factors affecting toxicity and efficacy of polymeric nanomedicines // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008. Vol. 229. N 1. P. 121–134.
52. *Ijeoma F. Uchegbu.* Polymers in drug delivery: Book. CRC Press. 2006. P. 243.
53. *Inada Y., Furukawa M., Sasaki H.* et al. Biomedical and biotechnological applications of PEG- and PM-modified proteins // *Trend Biotech.* 1995. Vol. 13. N 3. P. 86–91.
54. *Jones M.C., Leroux J.C.* Polymeric micelles – a new generation of colloidal drug carriers // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999. N 48. P. 101–111.
55. *Jung S. K., DeLuca P. P., Kang C. L.* Emerging PEGylated drugs // *Expert Opin. Emer. Drug.* 2009. Vol. 14. N 2. P. 363–380.

56. *Kaneshiro T. D., Wang X., Lu Z. R.* Synthesis, characterization, and gene delivery of poly-L-lysine octa(3-aminopropyl) silsesquioxane dendrimers: Nanoglobular drug carriers with precisely defined molecular architectures // *Mol. Pharm.* 2007. Vol. 4. N 5. P. 759–768.
57. *Killander D., Dohlwitz A., Engstedt L.* Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia // *Cancer*. 1976. Vol. 37. N 1. P. 220–228.
58. *Kirkwood J. M., Ibrahim J. G., Sondak V. K.* et al. High and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. N 12. P. 2444–2458.
59. *Kitchens K. M., Foraker A. B., Kolhatkar R. B.* et al. Endocytosis and interaction of poly(amidoamine) dendrimer with Caco-2 cells // *Pharm. Res.* 2007. Vol. 24. N 11. P. 2138–2145.
60. *Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U. S.* Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2010. Vol. 49. N 36. P. 6288–6308.
61. *Kopecek J.* Synthesis of tailor-made soluble polymeric drug carriers // *Recent advances in Drug Delivery Systems*. 1984. P. 41–62.
62. *Kumar R., Chen M. H., Parmar V. S.* et al. Supramolecular assemblies based on copolymers of PEG600 and functionalized aromatic diesters for drug delivery applications // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126. N 34. P. 10640–10644.
63. *Lea J. P., Norris K., Agodoa L.* The role of anemia management in improving outcomes for african-americans with chronic kidney disease // *Am. J. Nephrol.* 2008. Vol. 28. N 5. P. 732–743.
64. *Maeda H.* Macromolecular therapeutics in cancer treatment: The EPR effect and beyond // *J. Control. Release*. 2012. Vol. 164. N 2. P. 138–144.
65. *Malafaya P. B., Silva G. A., Reis R. L.* Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007. Vol. 59. N 4–5. P. 207–233.
66. *Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C.* et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. 2001. Vol. 358. N 9286. P. 958–965.
67. *Matsumura Y., Maeda H.* A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumor tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs // *Cancer Research*. 1986. Vol. 46. N 12. Part 1. P. 6387–6392.
68. *Molineux G.* The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta) // *Current Pharmaceutical Design*. 2004. Vol. 10. N 11. P. 1235–1244.
69. *Oh K. T., Bronich T. K., Bromberg L.* et al. Block ionomer complexes as prospective nanocontainers for drug delivery // *J. Control. Release*. 2006. Vol. 115. N 1. P. 9–17.
70. *Okahata Y., Mori T.* Lipid-coated enzymes as efficient catalysts in organic media // *Trends. Biotechnol.* 1997. Vol. 15. N 2. P. 50–54.
71. *Otsuka H., Nagasaki Y., Kataoka K.* PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. Vol. 55. N 3. P. 403–419.
72. *Pai A. S., Rubinstein I., Onyukel H.* PEGylated phospholipid nanomicelles interact with b-amyloid (1–42) and mitigate its b-sheet formation, aggregation and neurotoxicity *in vitro* // *Peptides*. 2006. Vol. 27. N 11. P. 2858–2866.
73. *Parkinson C., Scarlett J. A., Trainer P. J.* Pegvisomant in the treatment of acromegaly // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. Vol. 55. N 10. P. 1303–1314.

74. *Rajender Reddy K., Modi M. W., Pedder S.* Use of peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002. Vol. 54. N 4. P. 571–586.
75. *Rensen P. C., de Vreeh R. L., Kuiper J.* et al. Recombinant lipoproteins: lipoprotein-like lipid particles for drug targeting // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. Vol. 47. N 2–3. P. 251–276.
76. *Ringsdorf H.* Structure and properties of pharmacologically active polymers // *J. Polymer Sci. Part C.* 1975. N 51. P. 135–153.
77. *Sapra P., Tyagi P., Allen T. M.* Ligand-targeted liposomes for cancer treatment // *J. Curr. Drug Deliv.* 2005. Vol. 2. N 4. P. 369–381.
78. *Satchi-Fainaro R., Wrasidlo W., Lode H. N.* et al. Synthesis and characterization of a catalytic antibody-HPMA copolymer-conjugate as a tool for tumor selective prodrug activation // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. Vol. 10. N 9. P. 3023–3029.
79. *Schlesinger N., Yasothan U., Kirkpatrick P.* Pegloticase // *Nature Rev. Drug Discov.* 2011. Vol. 10. N 1. P. 17–18.
80. *Scott L. C., Yao J. C., Benson A. B.* et al. A phase II study of pegylated-camptothecin (pegamotecan) in the treatment of locally advanced and metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009. Vol. 63. N 2. P. 363–370.
81. *Sehon A. H.* Suppression of antibody responses by conjugates of antigens and monomethoxypoly(ethylene glycol) // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1991. Vol. 6. N 2. P. 203–217.
82. *Shashwat S., Banerjee, Aher N., Patil R., Khandare J.* Poly(ethylene glycol)-Prodrug Conjugates: Concept, Design, and Applications // *J. Drug Deliv.* 2012. P. 17.
83. *Sundy J. S., Ganson N. J., Kelly S. J.* et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout // *Arthritis and Rheum.* 2007. Vol. 56. N 3. P. 1021–1028.
84. *Tan B. H., Tam K. C.* Review on the dynamics and micro-structure of pH-responsive nano-colloidal systems // *Adv. Colloid Interface. Sci.* 2008. Vol. 136. N 1–2. P. 25–44.
85. *Torchilin V. P.* Tat peptide-mediated intracellular delivery of pharmaceutical nanocarriers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008. Vol. 60. N 4–5. P. 548–558.
86. *Trainer P. J., Drake W. M., Katznelson L.* et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. N 16. P. 1171–1177.
87. *Van Der Lely A. J., Hutson R. K., Trainer P. J.* et al. Longterm treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist // *Lancet.* 2001. Vol. 358. N 9295. P. 1754–1759.
88. *Vasey P. A., Kaye S. B., Morrison R.* et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of PK1 [N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer doxorubicin]: first member of a new class of chemotherapeutic agents-drug-polymer conjugates // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5. N 1. P. 83–94.
89. *Vogel C. L., Wojtukiewicz M. Z., Carroll R. R.* et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. N 6. P. 1178–1184.
90. *Webster R., Didier E., Harris P.* et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies // *Drug Metab. Dispos.* 2007. Vol. 35. N 1. P. 9–16.
91. *Welte K., Gabrilove J., Bronchud M. H.* et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years // *Blood.* 1996. Vol. 88. N 6. P. 1907–1929.
92. *Zeuzem S., Feinman S. V., Rasenack J.* et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. N 23. P. 1666–1672.
93. *Zhao H., Lee C., Sai P.* et al. 20-O-acylcampthothecin derivatives: evidence for lactone stabilization // *J. Organ. Chem.* 2000. Vol. 65. N 15. P. 4601–4606.

**PARTICULAR QUALITIES OF APPLICATION OF  
POLYETHYLENE GLYCOL-BASED POLYMERIC CARRIER  
FOR DRUG DELIVERY TO THE GOAL TARGET**

**Y. Zdvizhkov, M. Bura**

*Ivan Franko National University of Lviv  
4, Hrushevskiy St., Lviv 79005, Ukraine  
e-mail: Zdvizhkov\_yura@ukr.net*

Drug delivery refers to approaches, formulations, technologies, and systems, which are used to modify physico-chemical, pharmacological and pharmaceutical properties with the aim of improving their efficiency and safety. A special place among these studies take up the development of dosage forms using nanotechnology. Particular attention among these studies is paid to drug forms development using nanotechnology. Drugs that have not been successful before due to the high toxicity, have a chance at a new life thanks to their inclusion in drug delivery systems. In this article prospects of polymeric carrier application, modified by polyethylene glycol are described (VEP-GMA-PEG) to deliver antimicrobial and antineoplastic drugs to the goal targets.

*Keywords:* drugs, drug delivery, polymeric carrier (VEP-GMA-PEG), goal target.

**ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ  
НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ  
ЛЕКАРСТВ В ОРГАН-МИШЕНЬ**

**Ю. Здвижков, М. Бура**

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко  
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина  
e-mail: Zdvizhkov\_yura@ukr.net*

Под доставкой лекарств понимают совокупность методов, технологий и приёмов, которые используют для модификации физико-химических, фармакологических и фармацевтических свойств лекарственных препаратов с целью улучшения их эффективности и повышения безопасности. Особое место среди этих исследований занимают разработки лекарственных форм с использованием нанотехнологий. Препараты, не имевшие успеха ранее в связи с высокой токсичностью, могут получить шанс на вторую жизнь благодаря включению их в системы доставки лекарств. В данной статье излагаются перспективы применения модифицированного полиэтиленгликолем полимерного носителя (ВЕР-ГМА-ПЭГ) для доставки антимикробных и противоопухолевых препаратов в орган-мишень.

*Ключевые слова:* полимер, доставка лекарств, лекарственные препараты, орган-мишень.