

Вікторія ПОПОВА, студент

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна,
email: popova-bf12@iill.kpi.ua

СТРАТЕГІЇ ДИЗАЙНУ ПОВЕРХОНЬ НАНОНОСІЇВ ДЛЯ ЗДІЙСНЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Анотація. Публікація містить загальний огляд проблеми використання пероральних наноносіїв цільової доставки лікарських засобів. Надається вичерпна характеристика причини ускладнення транспортування терапевтичних сполук та огляд на актуальні шляхи його подолання, зокрема обговорюється складність проникнення через слизовий бар'єр, що обумовлена різними факторами, такими як рівень рН, метаболічні ферменти та структура муцину. Зазначається, що наночастинки повинні подолати ці перешкоди, мінімізуючи взаємодію з муцином. Подана інформація узагальнює основні стратегії модифікації наноносіїв, включаючи застосування полімерних оболонок та факторів розщеплення муцину, з метою поліпшення проникнення та збільшення ефективності доставки ліків.

Ключові слова: цільова доставка, наночастинки, слизовий бар'єр, гідрофобність, модифікації, муцин, біоінертність, пермеація.

Актуальність дослідження

Пероральні засоби залишаються одними з найбільш універсальних шляхів доставки лікарського засобу за рахунок їх неінвазивності, зручності, безболісності та прості у використанні. Нещодавно функціональні наноносії привернули увагу дослідників завдяки величезному потенціалу та ефективності в області пероральної доставки ліків. Проте зазначений шлях транспортування має суттєві перепони, зважаючи на складність та різноманітність середовищ, через які проходить препарат. Аналіз можливих стратегій модифікації структури поверхні носія є ключем до розв'язання проблеми проникності через біологічні бар'єри.

Мета дослідження

Проаналізувати наявну актуальну інформацію щодо можливості структурних модифікацій поверхні функціональних наноносіїв задля оптимізації процесу транспортування лікарського засобу, зокрема через слизовий бар'єр шлунково-кишкового тракту.

Основні матеріали дослідження

Основними перешкодами для перорального всмоктування в шлунково-кишковому тракті є сильний градієнт рН від шлунку до товстої кишки, метаболічні ферменти, шар слизу на поверхні епітеліальних клітин і епітеліальна клітинна мембрана [1, 2, 3, 4].

Безперервне виділення слизу не тільки перешкоджає проникненню патогенів і сторонніх речовин в епітеліальну мембрану, але також видаляє різні сполуки і молекули ліків. Основними складовими слизу є вода (90...95%), електроліти, ліпіди (1...2%) і білки [5].

Муцин-2 (MUC2) та формує слизовий скелет ШКТ. Структура муцину включає сульфатні групи на N-ацетилглюкозаміні та галактозі та карбоксильні групи на цукрах сілової кислоти, що забезпечує загальний негативний заряд муцинів за більшості умов рН. В'язкий агент імітує гелеве середовище шляхом утворення сітчастих структурованих шарів. Така архітектура біологічної оболонки дозволяє певною мірою фільтрувати проникнення чужорідних сполук за розміром частинок (середній розмір пор слизового бар'єра складає 20...200 нм) та за їх здатністю до специфічної взаємодії з між муцином і лікарськими засобами, включаючи електростатичні та гідрофобні взаємодії. За рахунок складної молекулярної структури муцину, зокрема, наявності великої кількості заряджених груп, великою проблемою є утворення різного роду зав'язків (водневі, іонні, ковалентні тощо) між слизовим шаром та наночастинками (рис. 1). Тож, для отримання мукопроникних властивостей важлива мінімізація взаємодії між наноносіями та муцином, тобто створення біоінертної поверхні компонентів доставки лікарського засобу [6, 7].

Однією зі стратегій, що використовуються для забезпечення біоінертності наноносія є нанесення додаткового покриття. Широкого застосування набула полімерна поліетиленгліколева (ПЕГ) оболонка завдяки своїй нейтральності заряду та високій рухливості структури полімеру [10, 11]. Збільшення розміру ланцюга застосованої ПЕГ від 2000 Да призводить до значного покращення

проникності через муко-шар. При цьому наявний певний оптимальний діапазон довжини ПЕГ (не перевищує 10 кДа), за межами якого спостерігається дещо нижча активність, а також ризик виникнення інших специфічних взаємодій зі слизовою оболонкою.

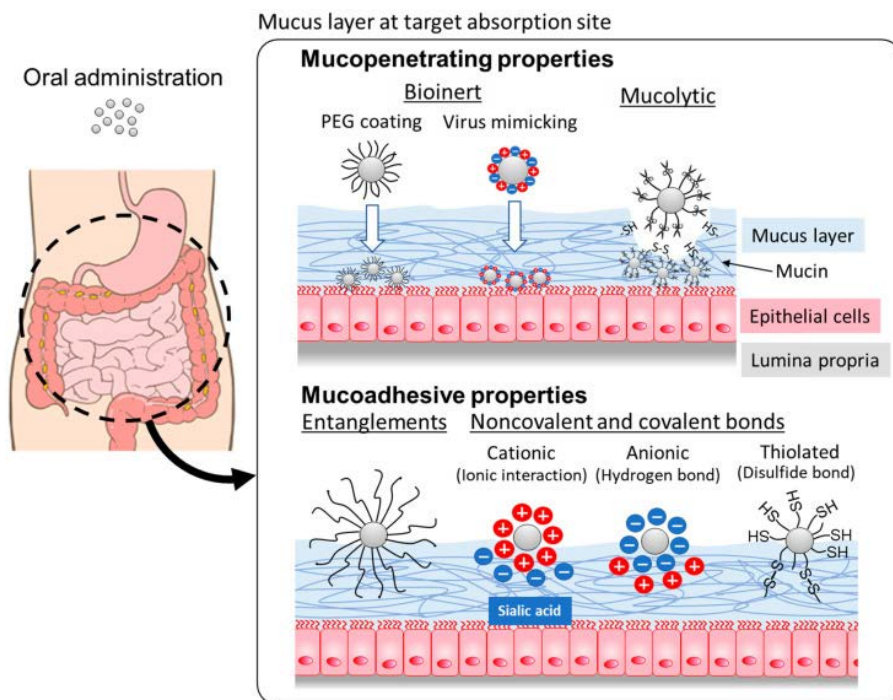


Рис. 1. Схематичне зображення механізмів проникнення та адгезії наночастин через шар слизу після перорального введення [1]

Також варто зазначити, що надмірне використання ПЕГ призвело до виникнення антитіл до ПЕГ, що спричиняють зміну рухливості та біорозподілу ПЕГ-ільованих наночастинок у слизу [8]. Ще одним недоліком є зменшення взаємодії з клітинною мембраною в місці поглинання, що, погіршує процес поглинання і вивільнення активних речовин, а, отже, знижує ефективність усієї системи доставки [1].

Прогресивною стратегією дизайну наночастин є імітація вірусних механізмів проникнення через слизовий бар'єр, що реалізується створенням нейтрально заряджених поверхонь з високою щільністю розташувань однакової кількості як аніонних, так і катіонних компонентів (дизайн поверхні, що характерний для цвітер-іона) [9]. Така модифікація здатна захистити наноструктуру від небажаного впливу компонентів ШКТ шляхом утворення великої кількості іон-дипольних та водневих зв'язків із молекулами води та формування стабільного водного шару. Загалом цвітер-іонне покриття наночастинок, вирізняється кращою проникністю ніж ті, що мають ПЕГ-оболонку. У даному напрямку використовують амфіпатичні матеріали на кшталт, фосфоліпідів, поліфосфорилхолінів, полікарбоксібетаїнів, полідофамінів, тощо [1].

Ще одним інструментом для подолання слизового шару є блок-сополімери поліоксетилену (ПЕО)-поліоксипропілену (ППО), що легко приєднуються до гідрофобних наночастин. Цей матеріал полегшує захоплення ліпофільних препаратів на додаток до зовнішньої оболонки, утвореної з гідрофільних блоків, проте отримана модифікація ускладнює процес контролю основних параметрів системи доставки (стабільність, розмір, вивільнення тощо), а тому майже не застосовується [2].

Більш агресивною стратегією подолання бар'єра шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є розташування факторів розщеплення муцину на поверхні наночастин. Такі речовини можна поділити муколітичні лікарські засоби та високомолекулярні – специфічні ферменти. Дія цих компонентів направлена на розрив дисульфідних зв'язків слизової оболонки, а, отже, може сприяти проникненню патогенів. Задля забезпечення опосередкованої дії муколітичні компоненти інкапсулюють на поверхні наночастинок. Типовим прикладом муколітичного засобу є N-ацетилцистеїн (НАЦ), що здатен розщеплювати дисульфідні зв'язки в шарі слизу та зменшувати перехресне зшивання гелевих структур оболонки [1].

Серед муколітичних ферментів інтерес дослідників викликають трипсин, папаїн та бромелайн. Названі агенти здійснюють локалізоване розщеплення дисульфідних зв'язків у шарі слизу, формуючи

пори, через які наночастинки проникають всередину. Недоліком використання літичних ферментів є їх низька стабільність та висока чутливість до умов навколишнього середовища, зокрема до впливу рН та взаємодії з протеазами. Зважаючи на це необхідною умовою використання описаних агентів є їх захист у процесі транспортування безпосередньо до бар'єра [1].

Висновки

Пероральні способи введення лікарських засобів є універсальними та найбільш зручними при лікуванні пацієнтів різного віку та статі. Застосування подібних форм цільової доставки терапевтичних сполук є актуальним напрямком багатьох досліджень. З іншого боку однією із суттєвих перепон всмоктування наноносіїв є наявність слизового бар'єра ШКТ.

Основним методом покращення проникнення компонентів системи цільової доставки лікарських засобів через слизову оболонку є створення додаткового нашарування на поверхні наноносіїв. У якості покриття використовують як біоінертні сполуки з нейтральним поверхневим зарядом, так і специфічні муколітичні агенти. Дія перших зосереджена на мінімізації взаємодії між гелевою структурою бар'єра та частинкою-транспортером, таким чином, зменшуючи час його проходження. Суттєвим недоліком описаного механізму є потенційна інертність для епітеліальної мембрани, що призводить до зниження ефективності усієї системи доставки.

Альтернативний інструмент спричиняє місцеве руйнування слизової оболонки та оптимізацію проходження носія лікарського засобу через слизовий шар. Проте муколітичні агенти є недостатньо стабільними і потребують обмеження контакту з тригерними факторами організму (ферментами, що здатні руйнувати пептидні зв'язки між амінокислотами, та кислотністю середовища).

Використання складних та багатокомпонентних додаткових муколітичних нашарувань є перспективним напрямком для вдосконалення властивостей системи доставки лікарського засобу з метою досягнення більшої ефективності.

Література

1. Sato H., Yamada K., Miyake M., Onoue S. Recent Advancements in the Development of Nanocarriers for Mucosal Drug Delivery Systems to Control Oral Absorption. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. No 12. doi: 10.3390/pharmaceutics15122708.
2. Zaky M. F., Youssef Y. L., Megahed M. A. Impact of Surface Design and Coating on The Efficacy of Nano-Carriers as Drug Delivery Systems: A Review. *ERU Research Journal*. 2023. Vol. 2. No 3. P. 1-22. doi: 10.21608/eruj.2023.219322.1045.
3. Osman N., Devnarain N., Omolo CA, Fasiku V, Jaglal Y, Govender T. Surface modification of nano-drug delivery systems for enhancing antibiotic delivery and activity. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2022. Vol. 14, No 1. P. 1-24. doi: 10.1002/wnan.1758.
4. Verma S., Goand U.K., Husain A., Katekar R.A., Garg R., Gayen J.R. Challenges of peptide and protein drug delivery by oral route: Current strategies to improve the bioavailability. *Drug Dev. Res*. 2021. Vol. 82. P. 927–944. doi: 10.1002/ddr.21832.
5. Johansson M.E.V., Hansson G.C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat. Rev. Immunol*. 2016. Vol. 16. P. 639–649. doi: 10.1038/nri.2016.88.
6. Spleis H., Sandmeier M., Claus V., Bernkop-Schnürch A. Surface design of nanocarriers: Key to more efficient oral drug delivery systems. *Advances in colloid and interface science*. 2023. doi: 10.1016/j.cis.2023.102848.
7. Taipaleenmäki, E., Städler, B. Recent Advancements in Using Polymers for Intestinal Mucoadhesion and Mucopenetration. *Macromolecular bioscience*. 2020. Vol. 20. No 3. doi: 10.1002/mabi.201900342
8. Henry C. E., Wang Y. Y., Yang Q., et al. Anti-PEG antibodies alter the mobility and biodistribution of densely PEGylated nanoparticles in mucus. *Acta Biomaterialia*. 2016. Vol. 43. P. 61-70. doi:10.1016/j.actbio.2016.07.019
9. Stengel D., Demirel B.H., Knoll P., Truszkowska M., Laffleur F., Bernkop-Schnürch A. PEG vs. zwitterions: How these surface decorations determine cellular uptake of lipid-based nanocarriers. *Journal of colloid and interface science*. 2023. Vol. 647. P. 52–64. doi: 10.1016/j.jcis.2023.05.079/
10. Chen H.-Z., Shi J.-P., Gu X.-Y., Peng Y.-Z., Gao Y.-Z., Liu Y., Feng N.-P. Effects of shell composition in shell-core structured nanoparticles on oral physiological barrier and bioavailability. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2022. Vol. 47. P. 3475–3480.
11. Tan X., Yin N., Liu Z., Sun R., Gou J., Yin T., Zhang Y., He H., Tang X. Hydrophilic and Electroneutral Nanoparticles to Overcome Mucus Trapping and Enhance Oral Delivery of Insulin. *Mol. Pharm*. 2020. Vol. 17. P. 3177–3191. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00223.