

POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

Polimery biodegradowalne w leczeniu gruźlicy Cz. I. Epidemiologia, terapia i metody leczenia

Monika Budnicka¹⁾, Agnieszka Gadomska-Gajadur¹⁾, Paweł Ruśkowski^{1),*)}, Ludwik Synoradzki¹⁾

DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2017.711

Streszczenie: Artykuł stanowi obszerny przegląd literatury dotyczącej sposobów leczenia gruźlicy oraz aktualnych problemów i wymagań współczesnej terapii tej choroby. Omówiono systemy kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej (ang. *drug delivery system*, DDS) wykorzystujące jako nośniki leku różne matryce polimerowe. Opisano formy DDS mające potencjalne zastosowanie w zwalczaniu gruźlicy.

Słowa kluczowe: gruźlica, systemy dostarczania leków (DDS), nanocząstki, leki przeciwgruźlicze.

Biodegradable polymers for the treatment of tuberculosis Part I. Epidemiology, therapy and treatment methods

Abstract: The paper is an extensive review of the literature concerning the methods of treatment of tuberculosis, present problems and requirements for modern therapy of the disease. The systems for controlled release of active substance (*drug delivery systems*, DDS) based on various polymer matrices as drug carriers were discussed. The forms of DDS having a potential application in the fight against tuberculosis were briefly presented.

Keywords: tuberculosis, drug delivery systems (DDS), nanoparticles, antitubercular agents.

Gruźlica nadal jest poważnym problemem zdrowotnym świata, co roku zachorowują na nią miliony ludzi. Ryzyko zakażenia prątkami gruźlicy zwiększają czynniki społeczno-ekonomiczne [1], w tym przede wszystkim bieda i związane z nią złe warunki mieszkaniowe, niedożywienie, bezdomność, uzależnienia oraz czynniki biologiczne [2, 3], tj. podeszły wiek, choroby prowadzące do osłabienia odpowiedzi immunologicznej (zakażeni wirusem HIV [4, 5]), leczenie immunosupresyjne. Naj-

więcej nowych zachorowań obserwuje się w krajach słabo rozwiniętych gospodarczo (tereny Afryki Środkowej i Południowej, Indonezja i państwa sąsiadujące) [6], ale kraje rozwinięte również nie są wolne od problemu ze względu na pojawianie się lekoopornych szczepów gruźlicy. W roku 2014 liczbę nowych zachorowań oszacowano na 9,6 mln, w tym 1,5 mln śmiertelnych. Należy zaznaczyć, że wśród nich 0,4 mln dotyczyło ludzi zakażonych wirusem HIV [6]. Liczba przypadków śmiertelnych jest nieakceptowalnie wysoka. Postawienie szybkiej diagnozy i rozpoczęcie właściwego leczenia pozwala na ogół na całkowite wyleczenie.

Ze względu na konieczność przyjmowania dużych dawek leków i często nieskuteczne leczenie istnieje potrzeba opracowania taniej, krótko trwającej, bezpiecznej,

¹⁾ Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, Laboratorium Procesów Technologicznych, ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa.

*) Autor do korespondencji; e-mail: pawel.ruskowski@ch.pw.edu.pl

efektywnej i komfortowej dla pacjenta terapii. W odpowiedzi na potrzeby światowe w wielu ośrodkach badawczych rozpoczęto intensywne badania nad systemami o przedłużonym czasie uwalniania substancji aktywnej (DDS, ang. *drug delivery system*) [7], zawierającymi stosowane powszechnie leki przeciwgruźlicze [8]. Opracowanie DDS umożliwia stopniowe uwalnianie substancji aktywnej farmaceutycznie (API, ang. *active pharmaceutical ingredient*), co redukuje potrzebę wielokrotnego dawkowania, a kuracja jest bezpieczniejsza, bardziej efektywna i komfortowa dla pacjenta. DDS są obszarem intensywnych badań, istnieją już jednak komercyjne leki i kosmetyki wykorzystujące to rozwiązanie [9].

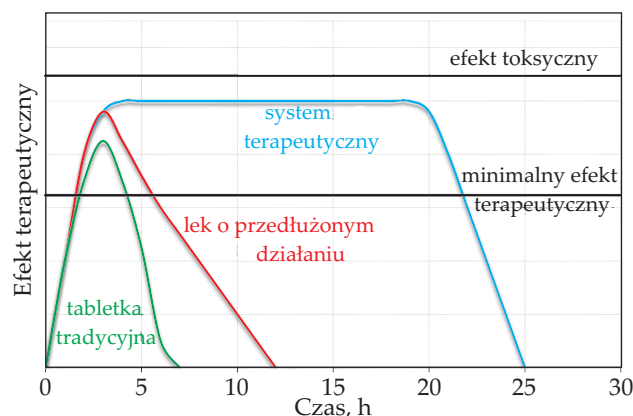
Kluczową kwestią w DDS jest dobór nośnika (matrycy), który coraz częściej stanowią polimery biodegradowalne. Od ich rodzaju i właściwości zależy czas uwalniania API oraz bezpieczeństwo pacjenta.

POTRZEBA NOWEJ TERAPII

Obecnie stosowana terapia gruźlicy powoduje efekty uboczne, niedogodności dla pacjenta i wolny postęp leczenia [10]. Powodem jest konieczność przyjmowania w długim czasie dużych dawek leków (nawet 680 mg substancji leczniczych dziennie przez 2 miesiące), co często nie jest realizowane przez chorego z wystarczającą regularnością [11]. Wydłużenie czasu stosowania powoduje ponadto pojawianie się szczepów lekoopornych. Podawanie natomiast substancji leczniczych w zwiększonych dawkach w krótszym czasie podwyższa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (neurotoksyczność, uszkodzenie wątroby, narządu słuchu lub wzroku) [12]. Problemem jest również ograniczone powinowactwo substancji przeciwgruźliczych do mykobakterii (dokładniej do obiektów molekularnych będących celem substancji czynnych, np. RNA bakterii), ze względu na ich małą stabilność i słabą przenikalność przez błony. Działania mające na celu poprawę jakości leczenia mogą dotyczyć projektowania lepszych substancji lub modyfikacji sposobu ich podawania. Obiecujące w realizacji wspomnianego reżimu terapeutycznego są osiągnięcia nanotechnologii w postaci systemu o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej, tzw. DDS [13].

NOWOCZESNE SYSTEMY DOSTARCZANIA LEKU JAKO POTENCJALNE ROZWIĄZANIE PROBLEMU GRUŹLICY

Działanie systemów kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej (DDS) polega na stopniowym uwalnianiu kolejnych porcji leku w określonym czasie (dni, tygodnie, a nawet miesiące) [14]. Systemy te są korzystniejsze niż tradycyjne formy lecznicze, ponieważ dostarczają wyznaczoną ilość substancji aktywnej farmaceutycznie (API) do miejsca przeznaczenia, zapewniając jej odpowiednie stężenie terapeutyczne. Skuteczne działanie API ma miejsce, gdy jej stężenie w osoczu krwi jest



Rys. 1. Zmiana w czasie stężenia w osoczu krwi substancji aktywnej, podawanej w postaci tabletki tradycyjnej i systemu o kontrolowanym czasie uwalniania

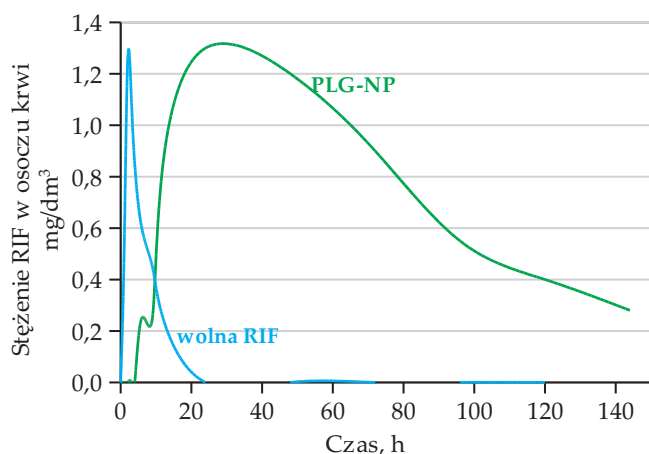
Fig. 1. Time dependence of active substance concentration in blood plasma (administered as a conventional tablet and as a controlled release system)

większe niż minimalne stężenie efektywne (rys. 1). Natomiast próg bezpieczeństwa jest określony jako maksymalne bezpieczne stężenie, przy którym istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia efektów ubocznych. Stężenie substancji aktywnej podawanej za pomocą systemu o kontrolowanym czasie uwalniania zapewnia stałe jej stężenie w dłuższym czasie. W przypadku tabletki tradycyjnej następuje natomiast gwałtowny wzrost, a następnie szybki spadek zawartości API w osoczu krwi.

Stopniowe uwalnianie substancji aktywnej redukuje konieczność wielokrotnego dawkowania, co zwiększa komfort pacjenta. Zmniejsza się też ryzyko efektów ubocznych i toksycznego wpływu substancji czynnej. Dodatkowo DDS chroni i stabilizuje substancje wrażliwe na działanie warunków panujących w organizmie człowieka [15].

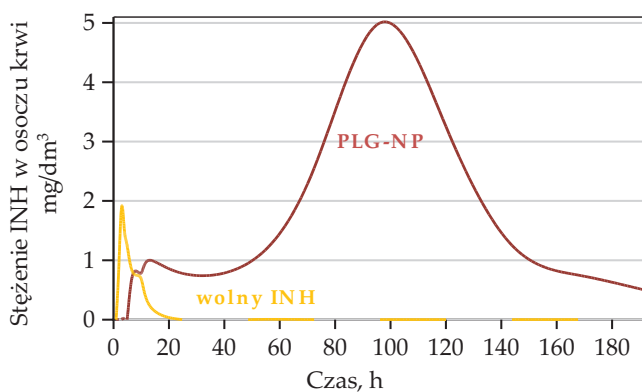
Przeprowadzono badania przedłużonego uwalniania ryfampicyny (RIF) z cząstek z kopolimerem poli(D,L-laktid-*co*-glikolid) (PLG) [16]. Z testów na myszach wynika, że po pojedynczym podaniu preparatu RIF w stanie wolnym stężenie ryfampicyny w surowicy krwi utrzymuje się do jednego dnia. Natomiast w przypadku podania preparatu w postaci cząstek PLG z RIF zaobserwowano dwufazowy profil uwalniania substancji czynnej, której stężenie utrzymuje się do 42 dni. Pierwsza dawka API jest uwalniana w pierwszym dniu, kolejne dopiero po 7 dniach (rys. 2).

Przedłużone uwalnianie substancji czynnych z systemu terapeutycznego udowodniono również w przypadku nanocząstek PLG zawierających mieszaninę API [ryfampicyna, izoniazyd (INH) i pirazynamid (PYR), PLG-NP] [17]. Aeroszol nanocząstek PLG podawano inhalacyjnie świnkom morskim. Stężenie w osoczu krwi podanych odrębnie substancji aktywnych (ryfampicyny, izoniazydu, pirazynamidu) zmniejsza się szybciej niż stężenie substancji aktywnej w osoczu krwi po podaniu inhalacyjnym mieszaniny PLG-NP (rys. 3, 4).



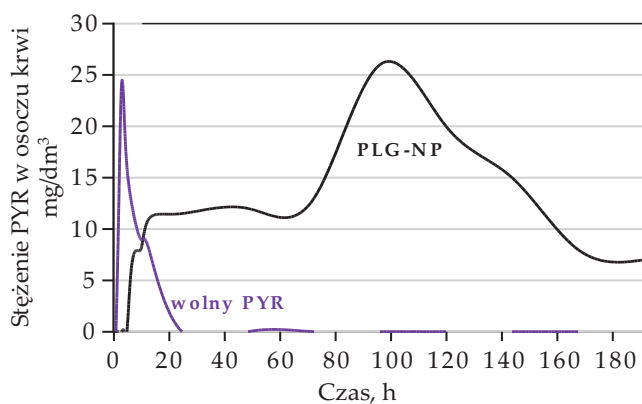
Rys. 2. Profil uwalniania ryfampicyny po podaniu doustnym RIF (wolna RIF) oraz inhalacyjnym nanocząstek PLG zawierających mieszaninę API (PLG-NP) [16]

Fig. 2. Release profile of rifampicin (RIF) after its oral administration (blue line) and after nebulization of RIF-loaded PLG nanoparticles (PLG-NP, green line) [16]



Rys. 3. Profil uwalniania izoniazydu po podaniu doustnym INH (wolny INH) oraz inhalacyjnym nanocząstek PLG zawierających mieszaninę API (PLG-NP)

Fig. 3. Release profile of isoniazid (INH) after its oral administration (yellow line) and after nebulization of INH-loaded PLG nanoparticles (PLG-NP, red line)



Rys. 4. Profil uwalniania pirazynamidu po podaniu doustnym PYR (wolny PYR) oraz inhalacyjnym nanocząstek PLG zawierających mieszaninę API (PLG-NP)

Fig. 4. Release profile of pyrazinamide (PYR) after its oral administration (purple line) and after nebulization of PYR-loaded PLG nanoparticles (PLG-NP, black line)

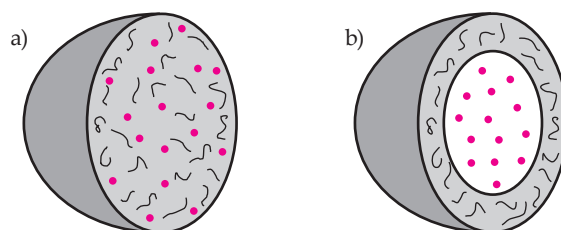
DDS występują w wielu postaciach, np. mikro- i nanocząstek, wśród nich są znane m.in. micelle, sfery, kapsułki i liposomy. Opisano też zawierające substancję aktywną implanty, hydrożele i skafoldy [18]. Istnieją również postaci leków, w których substancja aktywna farmaceutycznie (API) jest związana chemicznie z łańcuchem polimerowym, tzw. proleki wielkocząsteczkowe, forma ta jednak nie jest stosowana w leczeniu gruźlicy [19].

Formy DDS o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu gruźlicy

Dotychczas udało się opracować kilka form leku zawierających substancje przeciwgruźlicze. Są to: liposomy, micelle, nanocząstki polimerowe [materiał matrycy stanowił m.in. poli(cyjanoakrylan izobutyłu), poli(D,L-laktyd-co-glikolid), chitozan, alginiany], mikrosfery polimerowe (matryca zbudowana z poliglikolidu lub jego kopolimeru z laktydem), stałe nanocząstki lipidowe (tzw. SLN®), dendrymery, implanty polimerowe oraz regulowane osmotycznie kapsułki [11, 20]. Żadna z wymienionych form nie została jednak jeszcze wprowadzona do lecznictwa ze względu na brak przeprowadzonych badań klinicznych.

Sfery polimerowe

Sfery to cząstki, w których substancja aktywna jest równomiernie rozproszona w całej objętości matrycy polimerowej (rys. 5a) [21, 22]. Degradacja matrycy (erozja warstwy polimeru i/lub skracanie łańcuchów polimeru w wyniku hydrolizy bądź reakcji enzymatycznej) wpływa na szybkość uwalniania API do krwiobiegu, wymagana jest więc jej biodegradowalność. Największy sukces w lecznictwie odnotowano dzięki zastosowaniu w charakterze matrycy polilaktydu oraz kopolimerów kwasów mlekowego i glikolowego [23–25]. Preparaty w formie sfer mogą być podawane doustnie, donosowo lub pozajelitowo.



Rys. 5. a) Nanosfera polimerowa, b) nanokapsułka polimerowa
Fig. 5. a) Polymeric nanosphere, b) polymeric nanocapsule

W literaturze można znaleźć różne graniczne wartości wymiarów różniących nanosfery od mikrosfer [26]. Zgodnie z definicją wymiar nanosfer nie powinien przekraczać 100 nm [27]. Taka wielkość cząstek sfery polimerowej jest korzystna, ponieważ zmniejsza ryzyko powstania zakrzepów, ułatwia przenikanie przez kapilary, penetrowanie tkanek i komórek oraz, co bardzo istotne,

T a b e l a 1. Porównanie metod otrzymywania sfer polimerowych

T a b l e 1. Comparison of polymeric sphere preparation methods

Metoda	Zalety	Wady
Emulsyjna z odparowaniem rozpuszczalnika [31, 32]	<ul style="list-style-type: none"> – prosta aparatura, – możliwość otrzymania sfer o małych wymiarach (30–2000 nm) 	<ul style="list-style-type: none"> – trudne ujednoczenie procesu produkcyjnego oraz przeniesienie do skali przemysłowej, – obecność rozpuszczalnika organicznego (możliwa dezaktywacja substancji czynnej), – trudne całkowite pozbycie się rozpuszczalnika organicznego
Wysalanie [33, 34]	<ul style="list-style-type: none"> – duża wydajność enkapsulacji API, – możliwość użycia substancji wrażliwych na wysoką temperaturę, – możliwość otrzymania sfer o małych wymiarach (100–800 nm) 	<ul style="list-style-type: none"> – wieloetapowe oczyszczanie nanosfer, – ograniczenie metody do substancji lipofilowych
Z użyciem płynu nadkrytycznego [35]	<ul style="list-style-type: none"> – wyeliminowanie toksycznych rozpuszczalników i stabilizatorów, – wytwarzanie cząstek o dużej czystości 	<ul style="list-style-type: none"> – zła rozpuszczalność wielu polimerów w płynie nadkrytycznym, – możliwe użycie tylko polimerów o małym ciężarze cząsteczkowym (<10 000), – otrzymywanie cząstek o stosunkowo dużych wymiarach (mikrosfery PLA o średnicy 4–10 μm) [36]
Suszenie rozpyłowe [37]	<ul style="list-style-type: none"> – wykorzystanie materiałów termowrażliwych, – łatwość aplikacji w skali przemysłowej, – otrzymywanie sterylnych cząstek 	<ul style="list-style-type: none"> – cząstki polimerowe o wymiarach mikrometrycznych (1–100 μm) [38]
Żelowanie jonowe/koacerwacja [39]	<ul style="list-style-type: none"> – możliwość otrzymania cząstek o wymiarach 100–400 nm [40] 	<ul style="list-style-type: none"> – zastosowanie tylko w odniesieniu do polimerów hydrofilowych
Dializa [41, 42]	<ul style="list-style-type: none"> – otrzymywanie cząstek o małych wymiarach i ich wąskim rozkładzie (w zależności od warunków otrzymuje się cząstki o wymiarach 200–3000 nm) 	<ul style="list-style-type: none"> – specjalistyczna aparatura

przekraczanie bariery krew–mózg [28]. Nie należy jednak zapominać, iż wymiar sfer jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na pokonanie tej bariery. Często ważniejsze są hydrofilowość powierzchni oraz ładunek elektryczny nośnika leków. Biodostępność cząstek nanosfery można poprawić, stosując różnorodne ligan dy powierzchniowe (np. kwas foliowy, peptydy, proteiny, przeciwciała, aptamery, oligonukleotydy) oddziałujące z tkankami, tym samym ułatwiające ich cyrkulację w organizmie. W taki sposób można również zablokować wychwyty nanosfer przez komórki systemu odpornościowego organizmu, co pozwala na przedłużoną cyrkulację we krwi [29].

Do metod otrzymywania nanosfer z wykorzystaniem gotowego polimeru można zaliczyć metody emulsyjne, z użyciem płynu nadkrytycznego, suszenie rozpyłowe i wysalanie [28, 30]. Tabela 1 [31–42] przedstawia zalety i wady wybranych metod, na podstawie których można wybrać technikę najlepiej odpowiadającą wymaganiom postawionym na etapie projektowania cząstek zawierających API.

Kapsułki

Kapsułki, w odróżnieniu od sfer, to systemy z substancją aktywną zamkniętą w kulistych zbiorniczkach, których ścianę stanowi membrana polimerowa (np. z żelatyny, skrobi, poliesterów alifatycznych) (rys. 5b) [43, 44].

Mikrokapsułki można otrzymywać metodami koacerwacji (w środowisku wodnym lub bezwodnym), polimeryzacji międzyfazowej, topliwej dyspersji, z zastosowaniem bębna obrotowego, powlekania w warstwie fluidalnej lub w bębnie drażerskim oraz powlekania w suszarni rozpyłowej (tabela 2, [45–51]). Nanokapsułki uzyskuje się najczęściej w wyniku polimeryzacji międzyfazowej monomeru lub nanodepozycji gotowego polimeru [52].

W literaturze opisano nanocząstki polimerowe (kapsułki, sfery, cząstki o kształcie nieregularnym) zawierające substancje przeciwcukrzycze. Różne kombinacje tych substancji zamknięte w nanocząstkach zbudowanych m.in. z polilaktydu [53], kopolimeru polilaktydu i poliglikolidu [54–56] lub żelatyny [57] wykazują lepszą biodostępność i skuteczność w leczeniu gruźlicy (badania wykonano na

T a b e l a 2. Porównanie metod otrzymywania kapsułek

T a b l e 2. Comparison of microcapsule preparation methods

Metoda	Zalety	Wady
Koacerwacja	<ul style="list-style-type: none"> – przeznaczona do polimerów elektrycznie naładowanych (żelatyna, guma akacjowa), – koacerwacja kompleksowa umożliwia zastosowanie kilku rodzajów polimerów, – długoterminowa stabilność mikroksułek, – rdzeń kapsułki stanowi zwykle mniej niż 60 % (koacerwacja prosta) lub 85–95 % (koacerwacja kompleksowa) całkowitej masy kapsułki, – wymiar: 5–200 μm 	<ul style="list-style-type: none"> – konieczność użycia toksycznych stabilizatorów, – ograniczony dobór substancji, – substancja aktywna musi się rozpuszczać w fazie olejowej, a nie może w organicznym medium reakcyjnym, – materiał rdzenia nie może rozpuszczać się w organicznym medium reakcyjnym, – trudność w sterowaniu grubością ściany kapsułki, metoda skomplikowana, wymaga drogich odczynników, – resztki rozpuszczalnika zostają w ścianie kapsułki, zmniejszając jej twardość
Polimeryzacja międzyfazowa	<ul style="list-style-type: none"> – możliwość uzyskania kapsułek o sfunkcjonalizowanej powierzchni i specyficznych właściwościach, – możliwość kapsułkowania materiałów biologicznych, w tym aktywnych enzymów 	<ul style="list-style-type: none"> – ryzyko pozostania toksycznych dodatków do polimeryzacji, inicjatorów, katalizatorów
Topliwa dyspersja	<ul style="list-style-type: none"> – zastosowanie do polimerów wrażliwych na działanie wody, – możliwość kontroli wymiarów kapsułek 	<ul style="list-style-type: none"> – ryzyko dezaktywacji substancji leczniczej w wyższej temperaturze, – ograniczony wybór polimeru, musi być odporny na działanie wysokiej temperatury
Z zastosowaniem obrotowego bębna	<ul style="list-style-type: none"> – zastosowanie do powlekania gotowych rdzeni, – stosunkowo prosta aparatura 	<ul style="list-style-type: none"> – proces półautomatyczny, – wymaga doświadczonych i wykwalifikowanych operatorów procesu ze względu na trudność w sterowaniu, – otoczki mogą mieć gorszą jakość ze względu na nierównomierne suszenie, – powlekane tylko duże cząstki (>0,5 mm)
Powlekanie w bębnie drażerskim	<ul style="list-style-type: none"> – zastosowanie do powlekania gotowych rdzeni, – wysoka jakość uzyskiwanych otoczek dzięki wydajnemu suszeniu, – stosunkowo krótki czas procesu, – dostępna aparatura pozwala dostosować wielkość szarży (2–750 kg) 	<ul style="list-style-type: none"> – wymóg odpowiedniej aparatury
Powlekanie w warstwie fluidalnej	<ul style="list-style-type: none"> – zastosowanie do powlekania gotowych rdzeni, – rdzeń kapsułki stanowi zwykle mniej niż 60–90 % całkowitej masy kapsułki, – uzyskuje się twardą ścianę kapsułki dzięki wydajnemu suszeniu, – prosta obsługa procesu, – stosunkowo niskie koszty kapitałowe i konserwacji aparatury, – możliwość powlekania rdzeni o średnicy <0,5 mm, – wysoka wydajność procesu (do 95 %), – możliwość uzyskania stosunkowo dużej ilości produktu w jednej szarży (do 500 kg) 	–
Powlekanie rdzeni z wykorzystaniem suszarni rozpyłowej	<ul style="list-style-type: none"> – zastosowanie do powlekania gotowych rdzeni, – możliwość powlekania rdzeni o średnicy 15–50 μm 	–

myszach, przed wprowadzeniem preparatu na rynek jest konieczne przeprowadzenie badań klinicznych).

Pulmosfery

Pulmosfery przybierają postać cząstek stałych o sferycznej, porowatej strukturze i małej gęstości [58]. Otrzymuje się je w procesie dwuetapowym obejmującym przygotowanie emulsji olej-perflubron (perfluorobromooktan) w wodzie metodą homogenizacji wysokociśnieniowej i następane suszenie rozpyłowe. Na ostatnim etapie produkcji w strukturze pulmosfer powstają wolne przestrzenie. Perfluorobromooktan jest środkiem porotwórczym. Pulmosfery podawane wziewnie w formie stałej dostają się bezpośrednio do płuc.

Przykładem pulmosfer z zamkniętą substancją przeciwegzycielniczą są porowate mikrocząstki z poliglikolidu zawierające izoniazyd, o przedłużonym do 6 dni uwalnianiu substancji czynnej (badania na myszach) [59].

Stale cząstki lipidowe

Stale nanocząstki lipidowe SLN® (ang. *solid lipid nanoparticles*) to cząstki zbudowane z lipidów stałych w temperaturze pokojowej, zawieszony w roztworze stabilizowanym przez dodane emulgatory (np. lecytynę) [60]. Matrycą lipidową są wysokooczyszczony triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych, alkoholi tłuszczowych lub wosków. Wykorzystanie matrycy lipidowej zbudowanej z lipidów fizjologicznych zmniejsza niebezpieczeństwo wystąpienia toksyczności sporządzonej formy leku.

SLN® otrzymuje się w wyniku homogenizacji wysokociśnieniowej [61, 62], mikroemulgowania [63], emulgowania z odparowaniem lub dyfuzją rozpuszczalnika organicznego [64], dyspergowania za pomocą mieszadła szybkoobrotowego lub z zastosowaniem ultradźwięków [65] i emulgowania wielokrotnego w/o/w [66].

W przypadku homogenizacji wysokociśnieniowej istnieją warianty gorący oraz zimny. Wariant zimny umożliwia zastosowanie termolabilnych substancji leczniczych oraz eliminuje problem związany z krystalizacją lipidu, ale otrzymuje się cząstki z większym rozrzutem wymiarów niż w wariantcie gorącym [61].

SLN® nie wprowadzono do praktyki klinicznej, ale rośnie zainteresowanie nimi w wielu ośrodkach badawczych, również w kontekście zastosowania w leczeniu gruźlicy [67–70]. Ze względu na biogodność i biokompatybilność cząstek SLN® tworzy się je z myślą o wykorzystaniu w charakterze nośników substancji leczniczych podawanych drogą pozajelitową. Możliwe jest też podanie doustne lub aplikacja na skórę.

Micele

Micele polimeryczne to sferyczne cząstki w wymiarach 0,2–0,5 μm , zbudowane z cząsteczek polimerów amfifilowych, zawieszony w jedno- lub dwufazowym roztwo-

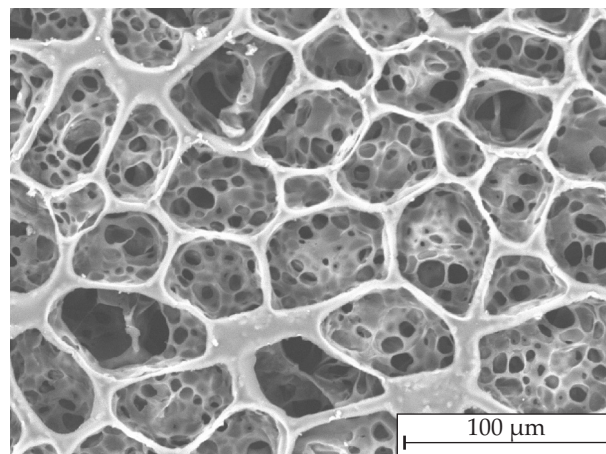
rze [18, 71]. Tworzą się w wyniku oddziaływań jonowych lub hydrofobowych między segmentami polimeru. Cząsteczki łańcuchów polimerowych po przekroczeniu krytycznego stężenia micelizacji (ang. *critical micelle concentration*, CMC) tworzą w środowisku wodnym hydrofobowy rdzeń złożony ze zgrupowanych segmentów lipofilowych. W roztworze niepolarnym mogą tworzyć się tzw. micele odwrotne z hydrofilowym środkiem. W rdzeniu hydrofilowym lub hydrofobowym jest możliwe umieszczenie, odpowiednio, hydrofilowej bądź hydrofobowej substancji czynnej. Micele otrzymuje się na drodze prostego rozpuszczenia, dializy lub formowania w roztworze [18].

Wytworzono m.in. micele zawierające ryfampicynę, zbudowane z blokowego kopolimeru polilaktydu i poli(glikolu etylenowego) [72] lub polilaktydu modyfikowanego chitozanem [73]. W porównaniu z właściwościami substancji stosowanej odrębnie uzyskano poprawę rozpuszczalności API oraz przedłużone uwalnianie substancji czynnej *in vivo*.

Skafoldy/implanty

Skafoldy to bioresorbowalne, porowate, polimerowe struktury o zdefiniowanym kształcie (rys. 6) [74, 75]. Stosowane są głównie w inżynierii tkankowej jako rusztowania dla tkanki chrzęstnej, tkanki kostnej, nerwów, sztucznych naczyń krwionośnych. Stanowią nośniki czynników wzrostu lub antybiotyków, dzięki czemu służą zregenerowaniu lub wymianie uszkodzonych tkanek, zapewniają mechaniczne wsparcie, przyczyniają się do przyspieszenia wzrostu tkanek, zapobiegają infekcjom. Skafoldy otrzymuje się na drodze samoorganizacji, przedzenia ze stopu, spieniania gazem, inwersji faz [76], ługowania solą, liofilizacji, elektroprzedzenia [77] lub technik szybkiego prototypowania (drukowania 3D, selektywnego spiekania laserowego, stereolitografii, osadzania topionego materiału) [74, 78, 80].

Tradycyjne techniki, takie jak: spienianie gazem, inwersja faz, ługowanie solą nie pozwalają na precyzyjne sterowanie wewnętrzną strukturą wytwarzanego rusztowania oraz na otrzymywanie złożonych struktur ar-



Rys. 6. Struktura polilaktydowego skafoldu gąbczastego [80]
Fig. 6. Polylactide scaffold with squasy structure [80]

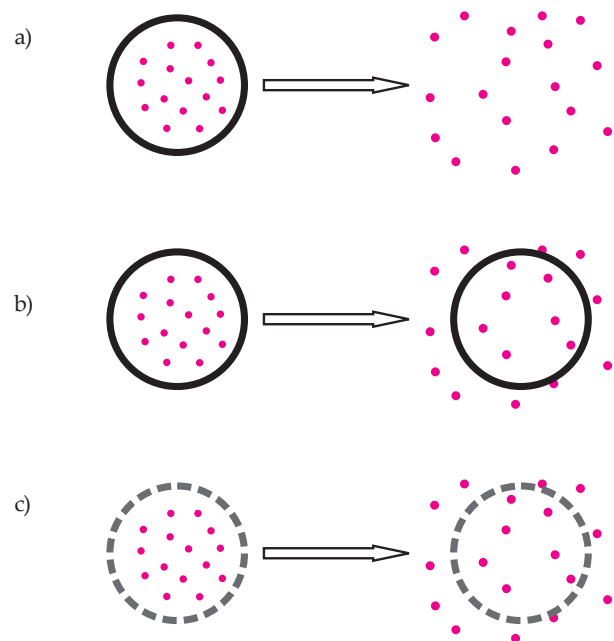
chitektonicznych. Często skafoldy wykonane wspomnianymi metodami są niewystarczająco wytrzymałe mechanicznie [maksymalna wytrzymałość na ściskanie 0,4 MPa w porównaniu z wytrzymałością większości tkanek miękkich (0,4–350 MPa) oraz tkanek twardych (10–1500 MPa)]. Nowoczesne techniki szybkiego prototypowania, wspomagane projektowaniem komputerowym (CAD) [81], umożliwiają wytwarzanie rusztowań o ulepszonych właściwościach mechanicznych, odpowiadających różnym tkankom (od miękkich do twardych). Otrzymane skafoldy są powtarzalne, a założona struktura rusztowania dokładnie odwzorowana. Techniki te mają jednak pewne wady, przede wszystkim stosowanie skomplikowanej aparatury jest związane z wysokimi kosztami inwestycyjnymi i eksploatacyjnymi.

W strukturę skafoldu wytworzonego z poli(kwasu glikolowego) wbudowano przeciwgruźliczy izoniazyd i pirazynamid. Uzyskano preparat o przedłużonym do 54 dni uwalnianiu API [82].

MECHANIZMY UWALNIANIA SUBSTANCJI AKTYWNEJ Z MATRYCY POLIMEROWEJ

Uwalnianie substancji leczniczej z cząstek polimerowych jest możliwe na drodze erozji warstwy polimerowej, dyfuzji przez otoczkę polimerową lub wypłukiwania cząsteczek substancji aktywnej poza otoczkę polimerową (rys. 7) [83].

Degradacja matrycy może mieć charakter chemiczny (w wyniku hydrolizy następuje rozpad polimeru na



Rys. 7. Zjawiska umożliwiające kontrolowane uwalnianie substancji aktywnej: a) erozja otoczki polimerowej, b) dyfuzja przez otoczkę polimerową, c) wypłukiwanie poza otoczkę polimerową

Fig. 7. Different mechanisms of active substance release: a) erosion of polymeric coating, b) diffusion through the polymer shell, c) leaching out of the polymer coating

oligo- i monomery) lub fizyczny (na skutek wnikania płynów i erozji matrycy). W przypadku erozji matrycy można wyróżnić erozję powierzchniową lub całkowitą. Gdy przenikanie płynów ustrojowych do wnętrza matrycy następuje wolniej niż degradacja hydrolytyczna polimeru na granicy kontaktu matryca/woda wówczas ma miejsce erozja powierzchniowa. Substancja czynna jest uwalniana z powierzchni cząstki zgodnie z kinetyką zerowego rzędu. Natomiast do erozji całkowitej dochodzi wówczas, gdy cząsteczki wody przenikają do wnętrza szybciej niż zachodzi proces erozji. W efekcie uzyskuje się dwu-, a niekiedy trójfazowy profil uwalniania substancji czynnej. Pierwsza faza charakteryzuje się niepożądanym, gwałtownym jej wyrzutem [71].

PODSUMOWANIE

Obecnie stosowana chemioterapia gruźlicy jest długotrwała, a dostępne substancje przeciwgruźlicze niewystarczająco skuteczne (słabo przepuszczalne przez błony biologiczne, mało stabilne) i wysoko toksyczne dla człowieka. Często występujące efekty uboczne stosowania leków przeciwgruźliczych to: hepatotoksyczność, neurotoksyczność, ototoksyczność, uszkodzenie narządu wzroku. Powyższe działania niepożądane na ogół są spowodowane niewłaściwym dawkowaniem leków. Rozwiązaniem mogą być nowoczesne formułacje leków, otrzymane z wykorzystaniem nanotechnologii.

Nadanie nowej formy lekom przeciwgruźliczym pozwala na zwiększenie ich biodostępności (rozpuszczalności, stabilności w warunkach *in vivo*, przepuszczalności przez błony biologiczne) i na ogólną poprawę skuteczności terapii.

W leczeniu gruźlicy mogą znaleźć zastosowanie nanocząstki zawierające substancje przeciwgruźlicze. Dzięki większej trwałości i lepszemu profilowi uwalniania substancji leczniczej wytwarzane nanosfery polimerowe wykazują przewagę nad micelami i kapsułkami. Wytwarzanie SLN® nie wymaga, w przeciwieństwie do procesu otrzymywania sfer polimerowych, użycia rozpuszczalników organicznych, nie można jednak w ich przypadku sterować czasem uwalniania substancji aktywnej na drodze doboru odpowiedniego ciężaru cząsteczkowego polimeru budującego matrycę sfery. Dogodną formę może stanowić modyfikacja sfer, tzw. pulmosfery. Te porowate cząstki, o małej gęstości, mogą być podawane wziewnie bezpośrednio do płuc.

DDS wykazują liczne zalety, należy jednak zwrócić uwagę na możliwe problemy związane z m.in. powtarzalnością wymiarów cząstek, nieprzewidywalnym profilem uwalniania substancji aktywnej, tworzeniem się agregatów w warunkach przechowywania. Jak dotąd nie opracowano jeszcze wytycznych regulacyjnych do oceny DDS.

Stwierdzono, że zastosowanie DDS daje szansę na poprawę skuteczności i ograniczenie uciążliwości terapii gruźlicy. Wnikliwym analizom należy jednak poddać m.in. problem powiększania skali produkcji nowych

form leków, ich stabilności, eliminacji pozostałości toksycznych rozpuszczalników organicznych, nanotoksykologii i, co bardzo istotne, należy przeprowadzić badania kliniczne nowych form leków.

Badania sfinansowano w ramach działalności statutowej Laboratorium Procesów Technologicznych Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej (504/P/1021/0444/000).

LITERATURA

- [1] Siemion-Szcześniak I., Kuś J.: *Pneumonologia i Alergologia Polska* **2012**, 80, 412.
- [2] Holt-Lunstad J., Smith T.B., Bradley L.J.: *PLOS Medicine* **2010**, 7, e1000316.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000316>
- [3] Cichońska M., Maciąg D., Zboina B. i in.: *Zdrowie i Dobrostan* **2013**, 1, 33.
- [4] Selwyn P.A., Hartel D., Lewis V.A. i in.: *The New England Journal of Medicine* **1989**, 320, 545.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198903023200901>
- [5] Getahun H., Gunneberg C., Granich R. i in.: *Clinical Infectious Diseases* **2010**, 50, S201.
<http://dx.doi.org/10.1086/651492>
- [6] Global tuberculosis report, World Health Organization 2015.
- [7] Park K.: *Journal of Controlled Release* **2014**, 190, 3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.054>
- [8] Kaur I.P., Singh H.: *Journal of Controlled Release* **2014**, 184, 36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.009>
- [9] Anselmo A.C., Mitragotri S.: *Journal of Controlled Release* **2014**, 190, 15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.053>
- [10] Yee D., Valiquette C., Pelletier M. i in.: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **2003**, 167, 1472.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200206-626OC>
- [11] du Toit L.C., Pillay V., Danckwerts M.P.: *Respiratory Research* **2006**, 7, 118.
<http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-7-118>
- [12] Roshan S., Singh K., Subodh S.: *Current Drug Metabolism* **2015**, 16, 538.
<http://dx.doi.org/10.2174/1389200216666150812123725>
- [13] Hoffman A.: *Journal of Controlled Release* **2008**, 132, 153.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.08.012>
- [14] Jain K.K.: "Drug Delivery Systems", Springer, New York 2014, str. 1.
<http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-0363-4>
- [15] Jain K.K.: *Methods in Molecular Biology* **2008**, 437, 1.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-210-6_1
- [16] Dutt M., Khuller G.K.: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2001**, 47, 829.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/47.6.829>
- [17] Pandey R., Sharma A., Zahoor A. i in.: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2003**, 52, 981.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg477>
- [18] Dash K.T., Konkimalla V.B.: *Journal of Controlled Release* **2012**, 158, 15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.09.064>
- [19] Khandarea J., Minko T.: *Progress in Polymer Science* **2006**, 31, 359.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2005.09.004>
- [20] Xie S., Tao Y., Panc Y.: *Journal of Controlled Release* **2014**, 187, 101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.034>
- [21] Kruk A., Gadomska-Gajadur A., Ruśkowski P. i in.: *Przemysł Chemiczny* **2016**, 95, 766.
<http://dx.doi.org/10.15199/62.2016.4.10>
- [22] Kumari A., Yadav S.K., Yadav S.C.: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2010**, 75, 1.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.09.001>
- [23] Makadia H.K., Siegel J.: *Polymers* **2011**, 3, 1377.
<http://dx.doi.org/10.3390/polym3031377>
- [24] *Pat. US 8 003 128* (2011).
- [25] James R., Manoukiana O.S., Kumbar S.G.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2016**, 107, 277.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.009>
- [26] Slomkowski S., Alemán J.V., Gilbert R.G. i in.: *Pure and Applied Chemistry* **2011**, 83, 2229.
<http://dx.doi.org/10.1351/PAC-REC-10-06-03>
- [27] Kreyling W.G., Semmler-Behnke M., Chaudhry Q.: *Nano Today* **2010**, 5, 165.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2010.03.004>
- [28] Gref R., Minamitake Y., Peracchia M.T. i in.: *Science* **1994**, 263, 1600.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.8128245>
- [29] Singh A., Garg G., Sharma P.K.: *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **2010**, 5, 84.
- [30] Szymańska E., Winnicka K.: *Farmacja Polska* **2009**, 65, 378.
- [31] Bodmeier R., McGinity J.W.: *Pharmaceutical Research December* **1987**, 4, 465.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1016419303727>
- [32] Feng S., Lu F., Wang Y. i in.: *Journal of Applied Polymer Science* **2015**, 132, 41 943.
<http://dx.doi.org/10.1002/app.41943>
- [33] Galindo-Rodriguez S., Allémann E., Fessi H. i in.: *Pharmaceutical Research* **2004**, 21, 1428.
<http://dx.doi.org/10.1023/B:PHAM.0000036917.75634.be>
- [34] Allémann E., Leroux J.C., Gurny R. i in.: *Pharmaceutical Research* **1993**, 10, 1732.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1018970030327>
- [35] Byrappa K., Ohara S., Adschiri T.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2008**, 60, 299.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2007.09.001>
- [36] Debenedetti P.G., Tom J.W., Kwauk X. i in.: *Fluid Phase Equilibria* **1993**, 82, 311.
[http://dx.doi.org/10.1016/0378-3812\(93\)87155-T](http://dx.doi.org/10.1016/0378-3812(93)87155-T)
- [37] Raffin A., Weiss P.V., Mertins O. i in.: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2002**, 16, 305.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987\(02\)00127-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987(02)00127-6)
- [38] Sahil K., Akanksha M., Premjeet S. i in.: *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* **2011**, 1, 1184.
- [39] Mohanraj V.J., Chen Y.: *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **2006**, 5, 561.
- [40] Mitra A., Dey B.: *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2011**, 73, 355.
<http://dx.doi.org/10.4103/0250-474X.95607>

- [41] Jeong Y.I., Cho C.S., Kim S.H. i in.: *Journal of Applied Polymer Science* **2001**, 80, 2228.
<http://dx.doi.org/10.1002/app.1326>
- [42] Kostog M., Kohler S., Liebert T. i in.: *Macromolecular Symposia* **2010**, 294, 96.
<http://dx.doi.org/10.1002/masy.200900095>
- [43] Nagavarma B.V., Yadav H.K.S., Ayaz A. i in.: *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* **2012**, 5, 16.
- [44] Soppimath K.S., Aminabhavi T.M., Kulkarni A.R. i in.: *Journal of Controlled Release* **2001**, 70, 1.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(00\)00339-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00339-4)
- [45] Szymańska E., Winnicka K.: *Gazeta Farmaceutyczna* **2009**, 10, 40.
- [46] Slomkowski S.: *Polimery* **2006**, 51, 87.
- [47] Slomkowski S., Gadzinowski M., Sosnowski S. i in.: *Polimery* **2005**, 50, 546.
- [48] Slomkowski S., Gadzinowski M., Sosnowski S. i in.: *Macromolecular Symposia* **2005**, 226, 239.
<http://dx.doi.org/10.1002/masy.200550822>
- [49] Sawicki W., Łeppek P., Kleina M.: *Farmacja Polska* **2010**, 66, 378.
- [50] Madene A., Jacquot M., Scher J. i in.: *International Journal of Food Science & Technology* **2006**, 41, 1.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2621.2005.00980.x>
- [51] Lasoń E., Ogonowski J.: *LAB Laboratoria, Aparatura, Badania* **2010**, R.15, 29.
- [52] Kothamasu P., Kanumur H., Ravur N.: *Bioimpacts* **2012**, 2, 71. <http://dx.doi.org/10.5681/bi.2012.011>
- [53] Budnicka (Łątka) M., Gadomska-Gajadhur A., Ruśkowski P.: „Postępy w naukach technicznych i informatycznych oraz współczesne metody nauczania”, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL Sp. z o.o., Lublin 2016, str. 57.
- [54] Pandey R., Ahmed Z., Sharma S. i in.: *Tuberculosis* **2003**, 83, 373. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2003.07.001>
- [55] *Pat. US 20 100 310 662* (2010).
- [56] Pandey R., Khuller G.K.: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2006**, 57, 146.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl128>
- [57] Saraogi G.K., Gupta P., Gupta U.D. i in.: *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, 385, 143.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.004>
- [58] Vehring R.: *Pharmaceutical Research* **2008**, 25, 999.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11095-007-9475-1>
- [59] Dutt M., Khuller G.K.: *International Journal of Antimicrobial Agents* **2001**, 17, 115.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00330-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00330-7)
- [60] Pietkiewicz J.: „Mikrosfery lipidowe jako nowa postać leku pozajelitowego: opracowanie metody sporządzania i próba inkorporacji substancji leczniczych”, Akademia Medyczna, Gdańsk 2005.
- [61] Menhert W., Mäder K.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 47, 165.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00105-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00105-3)
- [62] Müller R.H., Mäder K., Gohla S.: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2000**, 50, 161.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00087-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00087-4)
- [63] *Pat. US 5 250 236* (1993).
- [64] Wissing S.A., Kayser O., Müller R.H.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**, 56, 1257.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2003.12.002>
- [65] Hou D.Z., Xie C.S., Huang K. i in.: *Biomaterials* **2003**, 24, 1781. [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00578-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00578-1)
- [66] Cortesi R., Esposito E., Luca G. i in.: *Biomaterials* **2002**, 23, 2283. [http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00362-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00362-3)
- [67] *Pat. US 20 060 222 716* (2006).
- [68] Pandey R., Khuller G.K.: *Tuberculosis* **2005**, 85, 227.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2004.11.003>
- [69] Kaur I.P., Bhandari S.H.: *International Journal of Pharmaceutics* **2013**, 446, 106.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.012>
- [70] *Pat. WO 2 013 105 101* (2012).
- [71] Torchilin V.P.: *Journal of Controlled Release* **2001**, 73, 137.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00299-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00299-1)
- [72] Chen L., Xie Z., Hu J. i in.: *Journal of Nanoparticle Research* **2007**, 9, 777.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11051-006-9103-8>
- [73] Silva M., Lara A.S., Leite C.Q.F. i in.: *Archiv der Pharmazie* **2001**, 334, 189.
[http://dx.doi.org/10.1002/1521-4184\(200106\)334:6<189::AID-ARDP189>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/1521-4184(200106)334:6<189::AID-ARDP189>3.0.CO;2-6)
- [74] Loh Q.L., Choong C.: *Tissue Engineering Part B Review* **2013**, 19, 485.
<http://dx.doi.org/10.1089/ten.TEB.2012.0437>
- [75] Krok M.: „Resorbowalne membrany do sterowanej regeneracji tkanek”, Akademia Górniczo-Hutnicza, Kraków 2012, str. 22.
- [76] Chwojnowski A.: „Półprzepuszczalne membrany polisulfonowe: Sposoby otrzymywania i modyfikacje”, Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcza Polskiej Akademii Nauk, Warszawa 2011.
- [77] Kołbuk D.: „Wpływ warunków elektroprądzenia na strukturę i właściwości jedno- i dwuskładnikowych nanowłókien polimerowych stosowanych w inżynierii tkankowej”, Instytut Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk, Warszawa 2012.
- [78] Mikos A., Temenoff J.: *Electronic Journal of Biotechnology* **2000**, 3, 3.
<http://dx.doi.org/10.2225/vol3-issue2-fulltext-5>
- [79] Kaźnica A., Joachimiak R., Drewna T. i in.: *Artroskopia i Chirurgia Stawów* **2007**, 3, 11.
- [80] Kruk A., Gadomska-Gajadhur A., Ruśkowski P. i in.: *Polimery* **2017**, 62, 118.
<http://dx.doi.org/10.14314/polimery.2017.118>
- [81] Liu Tsang V., Bhatia S.N.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**, 56, 1635.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2004.05.001>
- [82] Gangadharam P., Geeta N., Hsu Y. i in.: *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* **1999**, 3, 515.
- [83] Sobczak M., Ołędzka E., Kołodziejski W. i in.: *Polimery* **2007**, 52, 411.