ОБЗОРЫ

МЕТОДЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.Д. Олтаржевская[1,2], Г.Е. Кричевский[2], М.А. Коровина*[1,2], В.И. Швец[3], А.А. Кубатиев[4]

[1]ООО «КОЛЕТЕКС», 115093, Москва, ул. Павловская 21; *e-mail: koletex@list.ru
[2]ООО «НПО Текстильпрогресс», 115093, Москва, ул. Павловская 21
[3]Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова «Московский технологический университет», 119571, Москва, пр-кт Вернадского 86
[4]НИИ Общей патологии и патофизиологии, 125315, Москва, ул. Балтийская 8

Обзор посвящен анализу различных способов получения и применения лечебных материалов, используемых для направленной адресной доставки лекарств к очагу поражения у онкологических больных. Указаны принципы создания таргетных лекарственных препаратов, основанные на использовании нанотранспортеров, получаемых диспергированием липидов в воде и, в частности, липосом; показана эффективность использования подобных нанотранспортеров в зависимости от введенных в них лекарств – цитостатиков, описаны методы направленного транспорта цитостатиков в опухолевые ткани. Показано, что применение гидрогелевых лечебных композиций на основе биополимеров - полисахаридов для направленной доставки химиопрепаратов, импрегнированных в них, позволяет регулировать скорость массопереноса лекарств к опухолевым тканям и создавать лечебные материалы с заранее заданными по медицинским показаниям свойствами с точки зрения концентрации лекарства в очаге поражения и времени пролонгации действия, что позволяет снизить токсичность лечения и повысить его эффективность.

Ключевые слова: направленная доставка; альгинат натрия; полимерные матрицы; гидрогелевый материал

DOI: 10.18097/BMCRM00089

ВВЕДЕНИЕ

В России, как и во всем мире, наблюдаются тенденции к росту онкологических заболеваний, смертность от которых находится на втором месте после сердечно-сосудистых поражений. Учитывая важность темы – лечение онкологических заболеваний, а также необходимость максимального использования разработок отечественных ученых и их коллег из стран ближнего зарубежья, ускорения процесса импортозамещения в области фармации, развития современного российского наукоемкого фармпризводства, в данной публикации основное внимание уделено отечественным разработкам и исследованиям ученых из стран Содружества Независимых Государств (CIS), доведенным до стадии промышленного выпуска или приближающимся к ней. С нашей точки зрения, это важно не только для определения направления, в котором сегодня движутся разработки, но и получения информации, ускоряющей их внедрение в практику лечения онкологических заболеваний.

К середине прошлого века к медикам, фармацевтам, биологам, химикам пришло осознание того, что практически все традиционные лекарства, применяемые сотни лет, и особенно синтезируемые, обладают не только лечебными, но и побочными нежелательными свойствами. Проходя через определенные органы (печень, почки), лекарства претерпевают химические превращения, продукты которых могут быть более опасными, чем исходные лекарства. В середине прошлого века возникла идея создания новых видов лекарств таргетного (адресного) типа, которая стала реализовываться благодаря бурному развитию биохимии, полимерной химии, успехам в фармации, клеточной и генной инженерии [1, 2].

В последние годы доставка лекарств к органам и тканям с помощью нанотехнологий стала эффективной стратегией в лечении онкологических заболеваний [3–9], а повышение избирательности действия лекарственных веществ – основной задачей химиотерапии опухолей.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

К настоящему времени сложилась целостная методология синтеза и применения лекарств, предназначенных для адресной доставки и контролируемого высвобождения с помощью нанотранспортеров (NTR) [10, 11].

По степени токсичности, эффективности, экономичности (стоимость препаратов + стоимость технологии применения) можно выделить следующие виды доставки лекарств к поврежденным тканям и органам человека: системная (классическая) доставка, пассивная адресная доставка, активная адресная доставка, местная направленная доставка. Каждый из перечисленных видов имеет свои достоинства и недостатки [12–14].

Классическая, системная доставка (пероральное, инъекционное введение) хорошо изучена. Ее недостатком является проявление лекарствами токсичности на всем пути их движения через организм. В этих случаях не происходит целевого попадания препарата в поврежденные ткани, и в результате лечения больные получают большую лекарственную нагрузку, что негативно сказывается на состоянии организма и качестве жизни.

В адресных методах транспорт лекарственных препаратов реализуют путем пассивного и активного методов доставки [15, 16].

© 2019 Коллектив авторов. Лицензиат ИБМХ, Москва. Статья открытого доступа, распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY-SA 4.0) (http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Принцип дизайна противораковых препаратов для активной адресной (таргетной) доставки заключается в прикреплении белкового вектора, проявляющего сродство к рецепторам на поверхности раковой клетки, к NTR, в которых «упаковано» лекарство или оно прикреплено к поверхности NTR. Это могут быть разные лекарства, а иногда это и лекарство, и детектор (диагностический определитель раковых клеток) одновременно. В качестве направляющих векторов применимы различные биологические молекулы (белки, энзимы, гормоны, антитела и гликопротеины). Таргетные препараты применяются перорально, внутривенно и проходят системно через весь организм в зону поражения, где и высвобождается лекарство.

Пассивный метод адресной доставки основывается на повышении проницаемости тканей в очаге доставки (поврежденная ткань, онкологическая опухоль).

Известно [17, 18], что раковая опухоль и клетки в ней являются менее проницаемыми, чем здоровые клетки. Стенка опухоли имеет высокую плотность, а кровеносные сосуды в опухоли имеют маленький диаметр, опухолевые капилляры редко превышают 300 нм в диаметре. Так, толщина стенки онкоклеток колеблется от 100 нм до 700 нм, в то время как у здоровых клеток она в 50–70 раз тоньше. Всё это затрудняет доставку препаратов [17, 18]. Онкопрепараты, закрепленные на наноплатформе (нанотранспортеры), способны проникать в раковую опухоль через окружающую ее систему кровеносных сосудов, диаметр которых соизмерим с наноразмерами препарата. Однако молекулы онкопрепарата с малой молекулярной массой по законам диффузии транспортируются обратно в кровеносные сосуды, располагаясь в соседних с опухолью здоровых тканях, и не задерживаются в опухоли необходимое для ее подавления время. И все же в случае пассивной («passiv targeting») адресной доставки распределение онкопрепарата происходит в пользу опухоли. Онкопрепарат, не попавший в опухоль, вызывает негативные токсические побочные эффекты. Эффект направленности зависит от особенностей вида опухоли (патофизиология, иммунохимические реакции и др.).

Сегодня используют различные техники повышения эффекта таргетности, например, использование NTR, зависимых от pH среды, физические методы стимулирования (например, локальный прогрев опухоли). В технологии пассивной доставки могут быть разные NTR и лекарственные средства [17, 18].

Активный механизм адресной доставки предусматривает конструкцию таргетного лечебного средства, в котором к поверхности NTR прикрепляются направляющие лиганды – векторы, имеющие сродство к специфическим рецепторам на поверхности онкоклеток. Внутри такого лечебного депо-материала таргетного действия «упаковано» лекарство (например, цитостатик); оно может быть также химически прикреплено к поверхности NTR. Для этого метода доставки могут быть использованы все виды NTR, а в качестве молекулярных направляющих векторов белки, нуклеиновые кислоты, гормоны, факторы роста, энзимы, витамины, антитела, гликопротеиды и т.д. [9, 12–18].

При подходе таргетного лекарства этого типа к онкоклеткам поверхностный лиганд (вектор) прикрепляется к специфическому рецептору поверхности клетки или к кровеносным сосудам опухоли. Большая внешняя поверхность NTR позволяет широко варьировать виды направляющих векторов и лекарств и конструировать таргетное средство с учётом специфичности онкологических опухолей. Возможно сочетание лечебных и диагностических свойств препарата, если к поверхности NTR прикрепить дополнительно конкретное вещество для диагностики.

Очевидно, что современные методы доставки лекарств в патологические ткани и органы невозможны без средств доставки, в качестве которых используются наноразмерные частицы, обладающие необходимыми для этой цели свойствами, а именно биосовместимостью, способностью преодолевать биологические барьеры, быть «депо» для лекарства, способствовать его транспорту к очагу поражения.

Кроме того, NTR способствуют проявлению нацеленной специфичности, что приводит к их избирательной концентрации в очаге поражения.

Среди наноматериалов (NM), отвечающих этим требованиям, следует выделить для рассматриваемых объектов главные – липосомы, а так же мицеллы, дендримеры, полимерные матрицы - платформы (чаще всего в виде гидрогелей), углеродные трубки, наночастицы металлов [5–7, 9, 17, 18].

2. НАНОТРАСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ

Большинство NTR можно отнести к коллоидным системам, наполненным лекарствами. Это, как правило, частицы субмикроскопического размера (обычно менее 500 нм). Такие системы интенсивно изучаются в последнее десятилетие, поскольку являются потенциально и реально эффективными в доставке и высвобождении лекарств; обладая высоким соотношением величины внешней поверхности S к объему S/V, они способны повышать биологическую и лечебную эффективность лекарств, влиять на фармакокинетику, распределение в тканях и снижать токсичность, повышая растворимость и стабильность лекарств, контролировать и влиять на их высвобождение и достижение их адресной доставки [12–16].

Много препаратов подобного типа находят применение в клиниках, а еще больше разрабатываются фармацевтами и проходят испытания.

Наноразмерные твёрдые гидрофобные NTR размером 50–100 нм производят диспергированием расплавленного твердого липида в воде в присутствии эмульгатора – стабилизатора дисперсии. При введении в композицию лекарства образуется высоко лиофильный липидный матрикс, в котором растворено или диспергировано лекарство.

В качестве липидов используются моно-, ди- и триглицериды, свободные жирные кислоты, свободные жирные спирты, воска и стероиды [9] . Вид липида требует специфических условий приготовления эмульсии или дисперсии. В каждом конкретном случае использования различных лекарств возникает необходимость проверять условия приготовления, лечебный эффект.

Эффективность использования NTR подобного типа в лечении раковых заболеваний детально рассмотрена в обзоре на примерах различных цитостатиков [8, 19]. Одним из важнейших объектов среди NTR являются липосомы - специфические везикулы, имеющие один или несколько липидных слоев, которые образуются самопроизвольно при смешении фосфолипидов с водой.

Внутри липосомы содержится вода или другой растворитель, с которым смешивают фосфолипид, туда же помещают лекарство. Диаметр липосом от 20 нм до 10 – 50 мкм. За последние несколько десятков лет интерес к липосомам как NTR в медицине очень вырос [9], поскольку их использование в комбинации с лекарствами дает большой эффект в создании современных систем доставки лекарств.

Преимуществом липосом является их способность к биосовместимости, т.к. они являются аналогами живых везикул, биодеструктивность, способность включать в свою структуру лекарства гидрофильной и гидрофобной природы. Для повышения устойчивости липосом в качестве коллоидных стабилизаторов используют различные полимеры.

Исследования научной школы В.И. Швеца, посвященные направленному транспорту лекарственных препаратов (drug-delivery) в онкологии, привели к созданию метода избирательной доставки цитостатиков в опухолевые ткани с использованием рецептор-опосредованного эндоцитоза. На поверхности опухолевых клеток присутствуют рецепторы α-фетопротеина (AFP) – гликопротеина человека, участвующего в транспорте жирных кислот и эстрогена в фетальном периоде. Рецепторы этого транспортного белка экспрессируются в значительных количествах на поверхности 90% линий опухолевых клеток и практически отсутствуют на нормальных [9, 20 – 24]. При ковалентном присоединении цитостатиков к AFP удается осуществить эффективную доставку цитостатика в опухолевые ткани. В частности, используются наночастицы на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот с поверхностным содержанием свободных карбоксильных групп, в которые помещается цитостатик. Далее с помощью дициклогексилкарбодиимида эта наночастица с цитостатиком присоединяется к аминогруппам AFP, и образовавшийся коньюгант с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза доставляется в опухолевые ткани. Такой способ избирательной доставки (target delivery) цитостатиков через транспортный белок AFP позволяет значительно уменьшить токсичность их использования, поскольку нормальные (неопухолевые) клетки не содержат (или содержат существенно в меньшей степени) рецепторов AFP, в результате чего указанные коньюгаты не взаимодействуют с нормальными клетками. Биотехнологические исследования и доклинические испытания подтвердили достижение высокой противоопухолевой активности цитостатиков, в т.ч. на примере актиномицина D (для лечения солидной модели колоректальной карциномы человека) при осуществлении разработанного способа доставки препарата [9]. Отметим, что сополимер молочной и гликолевой кислот является широко используемым полимером; известно большое количество фармацевтических субстанций, инкапсулированных в этом сополимере [9].

Главное преимущество такой системы доставки – пролонгируемый, контролируемый и направленный массоперенос химиотерапевтических препаратов (темозоломид, доцетаксел, карбоплатин и т.д.), увеличение их эффективности в сравнении с немодифицированными субстанциями.

Технологические разработки в области липидов школы В.И.Швеца были использованы для получения на харьковском предприятии «Биолек» (в настоящее время дочерняя структура российского концерна «Фармстандарт») фосфолипидов практически всех классов путем выделения из природных источников [9, 20].

Следует отметить, что липиды были и считаются одними из основных изучаемых природных биологически активных веществ. Создание синтетических и биотехнологических методов их получения являлось основой для конструирования эффективных диагностических и лекарственных препаратов, необходимых практической медицине.

Выше отмечалось, что особый интерес, который проявляется к использованию липосомальных форм в онкологии, объясняется их большим сродством к опухолевым тканям, чем к здоровым, т.е. большему накоплению введенных в них цитостатиков в опухолях и, соответственно, снижению токсичности от их применения. Это связывается с образованием в опухолевых кровеносных сосудах пор величиной 0.3 – 0.4 мкм (вследствие быстрого роста опухолевых клеток и недостаточного развития эндотелия стенок кровеносных сосудов) и большого межклеточного интервала, что способствует проникновению в опухолевую ткань липосом с диаметром 200 – 300 нм и их накоплению в ней (в отличие от здоровых тканей), т.е. достижению эффекта повышенной проницаемости и накопления, т.н. Enhanced Permeability and Retention (EPR-эффекта).

Использование липосом при лечении рака позволяет управлять фармакокинетикой введенного в них препарата, добиться его медленного высвобождения и, соответственно, пролонгированного действия. В качестве одного из наиболее распространенных вариантов следует отметить липосомальные формы доксорубицина, в частности, доксорубицина гидрохлорида, широко представленного на рынке [8, 9, 19]. Препарат обладает высокой противоопухолевой активностью при существенно меньшей, по сравнению со свободной формой доксорубицина, кардиотоксичностью и гематотоксичностью, снижением при его введении общих токсических реакций (рвота, тошнота, алопеция), т.е. при сравнении эффективности и безопасности использования свободной и липосомальной форм доксорубицина вторая по многим параметрам имеет превосходство [8, 9]. Препарат в липосомальной форме проникает непосредственно в опухоль и пролонгировано высвобождается в ней, что позволяет избежать пиковых концентраций в плазме крови и благоприятно для профиля безопасности. Сегодня эффективность применения липосомальных форм доксорубицина гидрохлорида не вызывает сомнений и описана в большом количестве публикаций [8, 9, 19].

Другими цитостатическими препаратами, наиболее широко применимыми в онкологии, являются соединения платины, к числу которых относятся цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, воздействующие повреждающе на дезоксирибонуклеиновую кислоту (DNA). Липосомальные формы препаратов платины получают все большее распространение, т.к. их использование позволяет снизить токсичность и привыкание к ним, что, несмотря на значительную противоопухолевую активность, является отрицательным моментом.

В литературе описано много вариантов липосом для адресной доставки препаратов платины в опухолевые ткани [19]. Например, оригинальные составы, которые специфически распознаются и активно разрушаются активированными ферментами опухолевой ткани, такими, как фосфолипаза A_2, под действием которой мембраны

липосом разрушаются, а одним из образуемых продуктов являются токсичные лизофосфолипиды [9, 20].

Активированная опухолью липосомальная структура позволяет осуществлять доставку в поврежденную раком ткань высоких концентраций цитостатических препаратов, например, цисплатина. Интересно, что эта форма специфичного для опухоли лекарства очень эффективна при адресном направленном транспорте совместно с другими химиотерапевтическими препаратами, часто токсичными и для раковых, и для здоровых тканей. Введение в состав липосом не только препаратов–цитостатиков, но и пролекарств липидной природы, которые под действием фосфолипазы A_2 превращаются в противоопухолевые агенты, позволяет повысить противоопухолевый эффект и улучшить фармакокинетику. Тот факт, что включение цисплатина в липосомы имеет преимущество перед нативной формой, доказано также на примере препарата липоплатин – липосомальной формы цисплатина, который состоит из 8.9% цисплатина и 91.1% липидов, диаметр липосом 100 нм [9]. Цитотоксичность липоплатина существенно ниже, чем цисплатина, его можно вводить в больших концентрациях, он имеет большую пролонгацию действия и накопление преимущественно в опухолевых, а не здоровых тканях [9].

Кроме цисплатина высокоэффектиные липосомальные формы получены для оксалиплатина (100 – 150 нм), который применим в т.ч. для борьбы с опухолями, не поддающимися цисплатину. Имеются липосомальные формы доцетаксела, паклитаксела, винкристина, сиетотаксата и др. цитостатических препаратов, которые, будучи введенными в липосомы различного состава, адресно доставляются в опухолевые ткани, за счет чего повышается эффективность их применения, пролонгированность действия и параллельно снижается токсичность лечения. Подробно и убедительно целесообразность использования липосомальных форм лекарственных препаратов освещена в книге [9].

Хотя липосомы обладают полезными поверхностными свойствами, что помогает им ориентироваться по отношению к онкологическим клеткам и проходить через их мембраны, они могут «разрываться» при изменении условий окружающей их среды. Это привело сотрудников университета Мэриленда и National Institute of Standards and Technology к работе над созданием материала, сочетающего липосомы и частицы гидрогеля [9, 20]. Кроме липосом для адресной доставки в опухоль препарата, например доксорубицина или тамоксифена, могут использоваться углеродные нанотрубки. Рассматриваются три способа их применения: сорбирование молекул препарата на сети нанотрубок или внутри их пучка, химическое присоединение лекарства к функциональным группам внешней поверхности нанотрубки и помещение лекарства внутрь нанотрубки [5].

Следует отметить, что несмотря на обнадеживающие результаты в развитии такого современного направления как наномедицина и, в частности, нанофармация и применении их для создания лекарств, предполагающих адресную доставку к мишени, в т.ч. раковым клеткам, при системном, например, инъекционном введении, этот путь достаточно сложен технологически и затратен экономически. Поэтому параллельно развиваются другие технологические способы, направленные на доставку лекарств непосредственно к очагу поражения. В частности, речь идет об использовании природных полимеров, например биополимеров и их гидрогелей в качестве матрицы лекарственных препаратов, необходимых в онкологической практике, в т.ч. в химиотерапии. Например использование полимеров, в частности, амфифильных, состоящих из гидрофильных и гидрофобных сегментов, склонных к образованию мицелл и мицеллоподобных самоорганизующихся наноструктур с гидрофобным ядром и гидрофильной оболочкой. Такие наночастицы используют как наноконтейнеры для адресной доставки гидрофобных противоопухолевых препаратов в злокачественные клетки. Для создания наночастиц используют природные нетоксичные биосовместимые и биодеградируемые полимеры, например, хитозан [25]. Речь идет о гидрофобной модификации хитозана холестерином и гидрофильной – глутарильными остатками.

Гидрогелевые матрицы могут применяться в сочетании с такими формами доставки лекарств, как липосомы и наноструктурированные мицеллы. В этом случае в липосомы, состоящие, например, из фосфолипидов и холестерола, можно включать гидрофильные, амфифильные и гидрофобные лекарства. Однако они имеют определенные недостатки [26], в частности, их нельзя длительно хранить без лиофилизации, они быстро поглощаются макрофагами и, как следствие, малое время циркулируют в кровотоке. Для стабилизации липосом и улучшения профиля кинетического высвобождения лекарства их специально модифицируют, например, формируют гидрогелевое покрытие на их поверхности или включают липосомы в гидрогели (по типу «слоеного пирога»). Наиболее реализовано сегодня применение гидрогелей как матрицы для доставки введенных в них лекарств. В случае гидрогелей рассматривается возможность наиболее близко доставить, «приблизить» препарат к опухолевым тканям. За счет сродства к ним и фармацевтической специфической активности он будет проявлять свое действие, в т.ч. цитостатическое, при высвобождении из гидрогеля. Гидрогель следует рассматривать не как инертную матрицу, высвобождающую лекарство, а как средство доставки, обеспечивающее направленность и пролонгированность действия введенного в него препарата и проявляющее свойственную ему биологическую активность.

Очевидно, что такой подход не позволяет подвести лекарство при всех локализациях опухоли. Речь может идти о механическом введении (с помощью преднаполненного шприца, шпателя, клизмы и т.д.) гидрогелевого материала с импрегнированным в нем препаратом–цитостатиком в имеющуюся полость, например, вагинально, ректально, либо образованную после удаления опухолевых тканей. Кроме того, можно рассматривать трансдермальный массоперенос цитостатика через частично поврежденную кожу при наложении аппликации с гидрогелем (нанесенным на текстильную основу, пленку) на область, максимально близкую к опухоли (кожа, молочная железа и т.д.).

Терминологически такой способ доставки, относящийся тоже к адресной (если считать, что адрес – пораженный орган) принято называть **местным (локальным)**, направленным, а воздействие введенных в гидрогель цитостатиков – **локальной химиотерапией (LHT)**. Не нарушая принятых традиционных градаций, лишь подчеркнем, что речь во всех случаях идет о доставке существующей субстанции лекарства максимально близко к опухолевым клеткам при одновременном достижении пролонгации его действия за счет использования различных технологических приемов, обеспечивающих массоперенос препаратов в опухоль.

3. ЛОКАЛЬНАЯ ХИМОТЕРАПИЯ (LHT)

Являясь технологией, обеспечивающей максимальную концентрацию химиотерапевтического препарата в зоне аппликации, LHT подразумевает импрегнирование (введение) препарата в гель полимера. Фундаментальные работы в этом направлении, внедренные в практическую фармацию и уже используемые в клинике, провели ученые Белорусского государственного университета и научно-исследовательского института физико-химических проблем. В литературе имеются указания на применение для локальной химиотерапии препаратов «Глиадел», «Цисплацел», «Темодекс» и др. [26–29].

Исследования белорусских ученых показали, что наиболее перспективными полимерами в качестве матрицы для введения субстанции лекарства являются производные декстрана. Это связано с их высокой реакционной способностью в реакциях алкилирования, окисления и этерификации, позволяющих получать многочисленные производные с заданным составом и свойствами. Предпочтение отдается фосфатам декстрана благодаря их катионобменным и комплексообразующим свойствам, способности к биодеградации, низким параметрам токсичности, высокой сорбционной емкости и образованию межмолекулярных комплексов с низко- и высокомолекулярными биологически активными веществами. Гелеобразующие фосфаты декстрана получают путем этерификации декстрана ортофосфорной кислотой в расплаве мочевины.

В качестве примера отметим «Темодекс», в котором активной субстанцией является темозоломид, а биополимером – высокозамещенный фосфат декстрана. Препарат используется при LHT пациентов, первоначально оперированных по поводу нейроэпителиальных опухолей головного мозга при объеме опухоли не меньше 30–35 $см^3$ [29]; это позволяет поместить весь препарат в ложе резецированной опухоли, достичь эффективности в действии цитостатика и уменьшить локальный отек в послеоперационном периоде.

«Темодекс» готовят *ex tempore* непосредственно в операционной, добавляя в стерильную лиофильно высушенную смесь полимера и темозоломида стерильную инъекционную воду. Через 5–7 мин «Темодекс» приобретает вязкую консистенцию, характерную для гидрогеля, что позволяет поместить его в полость (~30 $см^3$), сформировавшуюся в результате удаления опухоли. Твердую мозговую оболочку ушивают, костный лоскут помещают на место.

«Темодекс» по сравнению с субстанцией темозоломида во всех культурах обладает более пролонгированной цитотоксичностью, до 2–7 суток, при их равной эффективности. Массоперенос (выход) препарата из полимерной матрицы происходит по мере биодеградации полимера; полная биодеградация по результатам нейрорадиологического мониторинга наблюдалась к 6 месяцам. Уменьшение размеров полости отмечали через 3 месяца, регрессию отека – к 10 суткам. Анализ биопсийного материала позволил выявить выраженный некроз клеток опухоли (глиома, глиобластома) вокруг остаточных масс «Темодекса». В случае, когда LHT не проводилась, такая реакция не была выражена. Комбинированное лечение пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга с применением интраоперационной местной локальной химиотерапии «Темодексом» увеличивает выживаемость пациентов с опухолями головного мозга различной степени злокачественности; гелеобразное состояние «Темодекса» обеспечивает доступ препарата во все участки, приводя к наиболее полной гибели опухолевых клеток, и позволяет реализовать его программируемое высвобождение из полимерной матрицы в биологическую среду [29]. Препарат хорошо переносится пациентами, увеличения нейротоксичности и системной токсичности не наблюдается; увеличивается длительность безрецидивного периода.

С целью создания препарата для LHT в гидрогель на основе фосфата декстрана предложено [30–33] также вводить цитостатики цисплатин и проспидин. Этот выбор обосновывается наличием местного антипролиферативного действия, в то время как многие цитостатики, например 5-фторурацил (5-FU), сами не обладают противоопухолевым действием, а «работают» их метаболиты, образующиеся преимущественно в печени.

Процесс массопереноса проспидина и цисплатина из гидрогелей фосфатов декстрана состоит из нескольких стадий. Для первой характерна наиболее высокая скорость высвобождения цитостатиков, что связано с диффузией препарата, не связанного с полимером химическими или электростатическими связями. Затем скорость высвобождения замедляется, и кинетика высвобождения определяется как диффузией цитостатика, удерживающегося водородными связями, так и гидролизом гидрогелей, из полимерной сетки которых выходит препарат.

По времени первая стадия длится примерно 1 ч, вторая – до 20 ч, причем активно 10 ч в случае проспидина и 4 ч – цисплатина, что позволяет говорить о роли полимера как депо для цитостатиков и о пролонгированном действии лечебного материала. Это подтверждают и результаты сравнительного изучения противоопухолевой цитостатической активности проспидина и его формы, иммобилизованной в фосфате декстрана [31]. Интересно, что при фиксированной дозе проспидина увеличение массового соотношения полимер–цитостатик от 1:1 к 1:4 приводит к уменьшению степени подавления клеток. Это связывают с меньшим количеством высвобождающегося проспидина за счет его большего связывания с полимером. В случае цисплатина эффективность действия гидрогелевой формы (концентрация 16 мг/г полимера) не отличается от эффективности нативного цитостатика, а для концентрации 6 мг/г превосходит ее, т.е. наблюдается дозозависимый цитостатический эффект [31]. Созданные для локального химиотерапевтического воздействия гидрогелевые формы проспидина и цисплатина на основе фосфатов декстрана показали в экспериментах *in vitro* и *in vivo* увеличение противоопухолевой активности и пролонгированность действия по сравнению с инъекционной формой этих цитостатиков.

Еще один способ доставки лекарственных препаратов к опухолевым тканям заключается в использовании заранее произведенной, т.е. готовой гидрогелевой биополимерной композиции, содержащей субстанцию лекарства [34–36]. Такую композицию следует также возможно близко подвести к очагу поражения. Разработка таких материалов, их промышленный выпуск и внедрение в клиническую практику является объектом деятельности авторов статьи.

Готовая к употреблению форма медицинского изделия, стерильная, выпускается под торговой маркой «Колегель®». При разработке медицинских изделий «Колегель®» первоначально возникали два вопроса: выбор полимера и выбор лекарственной субстанции. Второй вопрос – прерогатива врачей, а химики-технологи и фармацевты должны находить и осуществлять выбор полимера-носителя субстанции и способ введения субстанции в нужной концентрации с учетом специфики (фармакокинетики) ее доставки к очагу поражения.

Упоминания о биополимерных гидрогелях в последние годы все чаще появляются на страницах специальных журналов, их исследуют в различных областях медицины, что объясняется биосовместимостью, механическими и вязкостными свойствами, высокой сорбционной способностью и другими важнейшими характеристиками [37]. В рассматриваемом случае гидрогель не только играет роль «депо», в котором инкорпорировано лекарство, но и влияет на скорость и полноту высвобождения этого лекарства к поврежденным, в том числе опухолевым и окружающим их тканям. Если сам биополимер обладает фармакологическим действием, биологически активен, то можно ожидать комплексного действия как за счет полимера, так и за счет лекарства.

В работах [34–36] по созданию лечебных материалов для направленного подведения лекарственных препаратов онкологическим больным, получающим лучевое и химиолучевое лечение, в качестве основного полимера в лечебной композиции используется природный полисахарид альгинат натрия. Выбор этого биополимера, находящего широкое применение в медицине, связан с его биоразлагаемостью, антигенностью, гемостатическими свойствами, способностью выводить из организма токсины, положительно влиять на регенерацию и эпителизацию тканей, радиопротекторными свойствами, а так же с возобновляемостью этого природного полимера, получаемого из водорослей холодных морей, и относительной экономичностью [38, 39].

Принцип использования альгинатных гидрогелей, содержащих лекарства, заключается в способности биополимера к неограниченному набуханию и биодеградации, в результате чего из его матрицы высвобождается введенное лекарство. Свойство альгинатных систем в большом количестве адсорбировать жидкость приводит к образованию гидрогелевых пространственных структур, вязкость которых зависит не только от концентрации биополимера, но и обусловлена образованием (или разрушением) водородных связей между гидроксильными и карбоксильными группами пиранозных циклов L-гулуроновой кислоты.

Гидрогелевые матрицы могут быть текучими и формоустойчивыми. За счет текучести они легко вводятся в полости (например, преднаполненным шприцом). Однако при введении наблюдается снижение вязкости (например, за счет повышения температуры) даже несмотря на тиксотропные свойства, что осложняет удерживание геля в полости, снижает время и степень контакта лекарственного препарата с поврежденными тканями. В этом случае можно использовать структурирование геля, т.к. для растворов альгинатов характерна способность к ионотропному образованию. Ионотропные гели получают при добавлении в их растворы многозарядных катионов (Ca, Ba, Cu, Al), которые выступают в качестве сшивающих агентов, взаимодействуя с карбоксильными группами гулуронатных блоков молекул полисахарида. Образующиеся полимерные связи между молекулами альгината определяют плотность гидрогеля и, соответственно, его сорбционные, реологические и физико-механические свойства, в том числе скорость набухания и деградации. Варьирование концентраций ионов Ca^{2+} является одним из способов влияния на структуру гидрогеля и на скорость высвобождения введенного в него лекарства [35].

Еще один способ влиять на вязкость системы и, соответственно, скорость массопереноса лекарства – изменение концентрации полимера в гидрогеле и использование в лечебной композиции не одного, а двух биополимеров, например, альгината натрия и сукцината хитозана в определенном соотношении [36, 40, 41]. Все эти технологические приемы позволяют регулировать скорость массопереноса и создавать лечебные материалы с заранее заданными по медицинским показаниям свойствами с точки зрения концентрации лекарства в очаге поражения и времени пролонгации действия. Важный фактор, который необходимо учитывать – область (полость), в которую помещается гидрогель (гинекологическая, орофарингеальная зона и т.д.). Специфика действия биополимерных гидрогелевых материалов в реальной биологической (физиологической) среде заключается в осуществлении массопереноса лекарства (и полимера) в соответствии с так называемой моделью «с уносом», т.е. часть гидрогеля при набухании и деградации постоянно уносится в кровь, лимфу, а их место, объем занимает новая физиологическая жидкость, сдвигая концентрационное равновесие лекарственного препарата в геле и внешней среде.

Объем внешней среды (например, полости) оказывает большое влияние на кинетику массопереноса лекарства: чем меньше объем среды, тем меньше скорость набухания полимера и в меньшей степени происходит унос лекарства, т.е. функции «депо» и пролонгацию действия препарата полимер осуществляет более длительный срок. Например [34, 42, 43], при исследовании лечебного структурированного материала «Колегель» для подведения введенного в него цитостатического препарата 5-FU с помощью альгинатного гидрогеля к онкоопухоли тела матки биодеградация полимера наступает через 18–24 ч, т.е. это время цитостатик находится в непосредственной близости к очагу поражения (чему способствуют хорошие адгезионные свойства полимера), а при помещении аналогичного высокоструктурированного материала в гайморову полость (во время операции) на рентгеновском снимке он заметен даже через 8–12 недель.

Таким образом, биополимерный гидрогелевый материал, способный с помощью различных технологических приемов менять свои реологические свойства, является средством для управляемой (с точки зрения концентрации и времени) доставки и высвобождения лекарств непосредственно в очаге поражения – опухолевых тканях.

Вопрос о концентрации препарата в гидрогеле связан с его заданной врачами и фармакологами концентрацией в опухоли и решается с помощью различных технологических приемов с учетом свойств лекарства (например, растворимости) и безопасности использования (разрешенных концентраций).

Одним из препаратов, вводимых в альгинатный гидрогель при получении материалов для химиотерапии

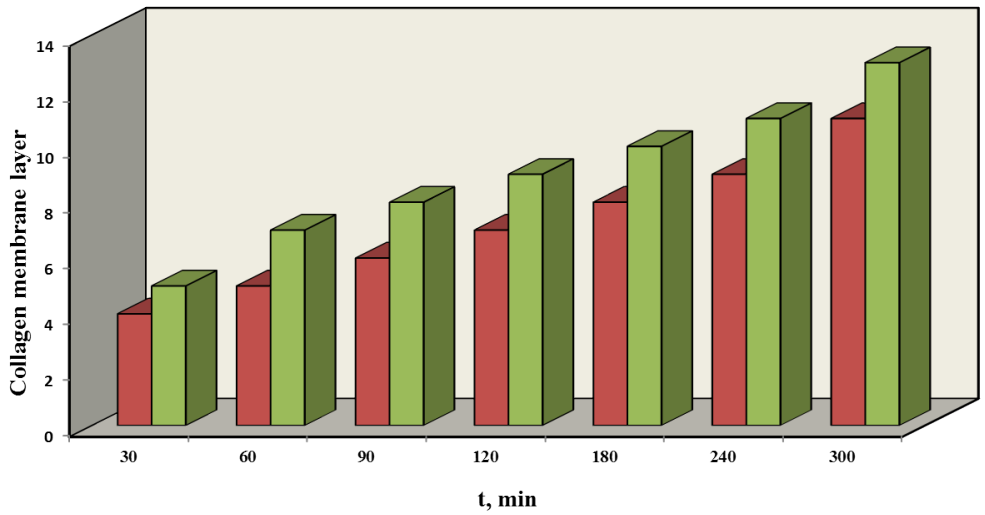

Рисунок 1. Массоперенос 5-FU из гидрогеля различного состава в коллагеновую мембрану. Красный цветом обозначен массоперенос 5-FU из гидрогеля альгината натрия в коллагеновую мембрану, зеленым – массоперенос 5-FU из гидрогеля альгината натрия и сукцината хитозана в соотношении 70:30 в коллагеновую мембрану.

опухолей, является цитостатик 5-FU, который используется при получении лечебного изделия «Колегель-5-фтур» [34].

Противоопухолевые свойства 5-FU проявляются, как известно, после ряда его метаболических превращений [44]. Включаясь в обмен опухолевых клеток за счёт своего структурного подобия метаболитам, участвующим в синтезе нуклеиновых кислот, 5-FU нарушает функцию ферментов онкоклеток, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, что ведёт к их гибели. Несмотря на известный факт большего поглощения урацила именно опухолевыми клетками, он присутствует и в здоровых клетках. Метаболизм препарата и образование активной противоопухолевой формы происходит двумя путями: в одном случае под действием фермента тимидинфосфорилазы в опухолевой ткани происходит гидролиз препарата, в другом – окисление под действием содержащегося в печени цитохрома P450 [45, 46].

Содержание тимидинфосфорилазы в опухолевых и нормальных тканях существенно колеблется, от этого зависит чувствительность больных к 5-FU, эффективность их лечения, частота и степень побочного действия. Поэтому целенаправленная доставка препарата к опухолевым тканям чрезвычайно важна и помогает снизить побочный эффект от лечения, причины которого описаны выше. Применяемое сегодня длительное инфузионное подведение препарата (24–96 ч) тяжело переносится больными, технически сложно выполнимо, требует специального оборудования; к тому же использование постоянного внутривенного катетера дорого и сопровождается осложнениями [45]. Пероральное введение препарата нежелательно из-за неоднородного и высоковариабельного всасывания в желудочно-кишечном тракте. Это ещё раз говорит о важности выбора способа доставки этого препарата к опухолевым тканям.

При лечении многих онкологических заболеваний используется комплексная терапия, т.е. сочетанное применение облучения и химиотерапевтических препаратов. Облучение используют для подавления роста основной опухоли, химиопрепараты – для борьбы с метастазами. 5-FU проявляет себя как радиомодификатор клеточного цикла, переводя опухолевые клетки в форму, наиболее подверженную гибели при лучевом воздействии. Таким образом, при применении 5-FU удаётся получить усиленный, супрааддитивный эффект. Супрааддитивность заключается в суммарном действии 5-FU как цитостатика при химиотерапии, так и модификатора при лучевой терапии (взаимодействие радиации с антиметаболитами - аналогами предшественников ДНК, подавляющими её синтез и репарацию). Поэтому 5-FU может быть успешно применён и в химио-, и в лучевой терапии.

Для экспериментальной оценки скорости массопереноса 5-FU была применена методика коллагеновых мембран (коллагеновая пленка как модельный белковый субстрат, который позволяет имитировать сопротивляемость неповрежденной кожи к проникновению в нее лекарственного препарата и получить сравнительные данные по скорости и глубине проникновения лекарственного препарата в мембрану) [36, 47].

Биологические ткани моделировали набором слоев (10–40) коллагеновых пленок толщиной ~0.05–0.10 мм, на который накладывался гидрогель с 5-FU. Составляющие мембрану пленки по истечении нужного времени разделяли на отдельные слои. Далее спектрофотометрически определяли содержание лекарства в каждом слое.

Время эксперимента определялось тем, что по данным врачей экспозиция композиции с лекарственным препаратом после введения пациенту (в частности, ректально) составляет ~300–360 мин. За указанное время концентрация не снижается, т.е. полимерная композиция успешно выполняет свою функцию депо лекарственного препарата.

Для более глубокого изучения влияния полимерной матрицы на массоперенос лекарства использованы гидрогели из альгината натрия и смеси альгината натрия и натриевой соли сукцината хитозана в соотношении 70/30, содержащие 5-FU в концентрации 1.0% от массы композиции. Данные представлены на рисунке 1 [34].

При одинаковом нанесении лекарственный препарат 5-FU из гидрогелевой композиции на основе альгината натрия и сукцината хитозана проникает быстрее в коллагеновую мембрану, чем из чистого геля альгината натрия. Соотношение слоев, соответственно, за 30 мин – 4–5, за 60 мин – 5–7, за 300 мин – 11–13. Скорость высвобождения лекарственного препарата, как отмечалось ранее, определяется скоростью набухания и растворения полимера и растворимостью лекарственного препарата.

Таблица 1. Концентрация 5-FU в опухолевых тканях, мкг/мл

Зоны проб в опухоли*	**Введение 5-FU с помощью гидрогелевой композиции«Колегель»**			**Введение 5-FU перорально в виде препарата Кселоды**	**Инфузное введение 5-FU**	
1	0	0	0	0	0	0
2	242.0	82.8	326.5	0	0	0
3_1	109.0	234.0	53.6	157.0	115.0	104.0
3_2	56.5	214.0	172.0	59.0	256.0	174.0
3_3	93.0	214.0	124.3	134.0	-	221.0
3_4	72.9	-	-	149.0	101.5	-
4_1	22.3	155.5	76.7	18.0	198.0	228.0
4_2	0	145.6	-	60.8	168.8	260.0
4_3	0	-	-	0	232.0	205.0
5_1	16.0	165.0	130.0	192.0	230.0	207.7
5_2	58.0	150.8	78.5	86.0	221.0	246.3
5_3	58.0	101.7	217.0	43.0	274.5	350.3

Примечание. *Здоровая кишка в 5 см проксимальнее верхнего края опухоли: 1 – параколитическая (сетчатка); 2 – слизистая кишки. Опухоль: 3_1-3_4 – ткань опухоли с периферии; 4_1-4_3 – ткань опухоли с центра; 5_1-5_3 – ткань с поверхности опухоли.

Эффективность «Колегеля» с 5-FU оценивалась по возможности его накопления в опухолевых тканях при лечении больных раком прямой кишки в отделении проктологии Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина Российской Академии медицинских наук (РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН). Параллельно оценивалась концентрация 5-FU в опухолевых тканях пациентов, получавших препарат перорально (таблетки «Кселода») или инъекционно.

Аналитическое определение осуществлялось с целью уточнения распределения лекарственного препарата в опухолевых и близлежащих тканях. Исследовались образцы нормальных и опухолевых тканей, удаленные во время операции. В качестве примера в таблице 1 приведены значения концентраций препарата, извлеченного из биопроб 26 больных при различном введении цитостатика.

Учитывая, что в организме пациента, не получающего ранее 5-FU, уже присутствует урацил, необходимо было определить его концентрацию, чтобы оценить затем количество урацила, внесенного с 5-FU. Для этого у пациентов, не получавших 5-FU брали пробы биоптата и определялb концентраци. урацила в тканях. Таким образом, был определен и введен поправочный коэффициент (0.18), позволяющий оценить концентрацию урацила за счет введения больному 5-FU. Отбор проб для определения поправочного коэффициента проводился по той же методике, что и при определении концентрации 5-FU.

Несмотря на различия, связанные со структурой, кровоснабжением, расположением опухоли, возрастом пациента и т.д., значения концентрации препарата при различных способах введения в основном сопоставимы: при направленном местном подведении лечебного материала «Колегель» на основе альгината натрия и введенного в него 5-FU в опухолевых тканях достигается концентрация цитостатика, рекомендованная при использовании препарата «Кселода». При этом токсическое воздействие на пациента, а именно нейротоксичность, тошнота, рвота меньше.

Доказательством эффективности использования материала «Колегель» с 5-FU можно считать результаты лечения с его помощью местнораспространенного рака шейки матки у 65 больных при проведении химио- и лучевой терапии в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А.Герцена (ФГБУ МНИОИ им. П.А.Герцена). «Колегель» с 5-FU подводили к опухоли (после санации половых органов и влагалища), накрывали стерильной пленкой для разделения с неизмененными тканями и фиксировали марлевым тампоном [34]. Время экспозиции 24 часа, курс – 5 дней, суммарная доза 5-FU – 1500 мг. Затем следовала дистанционная лучевая терапия по схеме динамического фракционирования. «Колегель» с 5-FU использовали у молодых женщин с раком шейки матки IIB – III стадии при проведении предоперационной сочетанной лучевой терапии, суммарные очаговые дозы 40 гР. Контрольную группу составили больные с аналогичным распространением опухоли, но получавшие 5-FU внутривенно 5 дней в суммарной дозе 2 – 2.5 гр. Все пациентки при местном направленном подведении «Колегеля» с 5-FU прошли курс облучения без перерыва. Отмечена выраженная резорбция опухоли, т.е. достигнут высокий терапевтический эффект, снижена токсичность лечения и отмечена его хорошая переносимость [34]. Токсических проявлений со стороны кишечника не отмечено, лишь одна пациентка жаловалась на легкую тошноту. В контрольной группе явления энтероколита 1 – 2 степени развились у 27.4% больных, лейкопении 2-й степени возникла у 8.9%, а 4-й степени – у 2.2% пациенток. У всех больных после местного подведения «Колегель» с 5-FU отмечена выраженная резорбция опухоли. При анализе лекарственного патоморфоза после выполнения хирургического этапа лечения у 39.6% пациенток отмечена IV его степень, у 49.2% – III и у 11.2% – II степень патоморфоза. В контрольной группе эти цифры составили 17.8, 48.9 и 26.7% соответственно. У 6.6% больных был определен лечебный патоморфоз лишь I степени.

«Колегель» с 5-FU так же был использован у 146 больных раком прямой кишки (средний возраст составил 65 лет) и показал высокую эффективность для профилактики лучевых реакций. Лучевые реакции имели меньшую степень выраженности и развивались в более поздние сроки лечения, в основном к концу подведения искомых

суммарных очаговых доз. У 84% а больных к концу лечения развился лучевой ректит 1 степени выраженности, у 9% – 2 степени. У 6 больных был недельный перерыв в лечении в связи с лучевой реакцией 3 степени выраженности,после подведения 2/3 дозы лучевой терапии. В течение недели на фоне проводимого лечения лучевые реакции были купированы, и облучение было продолжено до планируемых доз. Таким образом, использование «Колегель» с 5-FU в группе пациентов со злокачественными опухолями шейки матки и прямой кишки при агрессивной предоперационной лучевой терапии обеспечило: снижение общей токсичности лечения; усиление степени резорбции опухоли при меньших суммарных дозах 5-фторурацила; отсутствие усиления местных реакций; выполнение второго этапа лечения (операции) в запланированный срок. Проведенные клинические испытания продемонстрировали необходимость и целесообразность использования «Колегель» с 5-FU в качестве сопроводительного лечения для радиомодификации при лучевой терапии у больных раком шейки матки и прямой кишки [48].

Указанные способы подведения, а именно иммобилизация лекарственной субстанции в гидрогеле на основе альгината натрия и местное подведение, предполагают принципиальную возможность использования очень широкого спектра препаратов, в том числе цитостатиков. Например, в лабораторных экспериментах был получен и успешно использован гидрогель «Колегель», содержащий цитостатик цисплатин [49]. В ряде случаев, например, при лечении заболеваний гинекологической сферы или орофарингеальной зоны, гидрогели с низкой вязкостью не удобны для введения, не всегда достигается необходимый результат по пролонгации действия лекарственного препарата. Поэтому для лечения некоторых нозологий был создан гидрогелевый материал в виде полимерных дисков с высокой степенью структурированности, мягкий, не травмирующий ткани. Для создания гидрогелевых дисков была использована ионотропность альгината и разработан способ отсроченного желирования [35, 40]. Данный способ является принципиально новым. Выбранная для реализации этого способа система характеризуется обеспечением замедленного гелеобразования; нетоксичностью; консервирующим и радиозащитным действием; отсутствием радиационно-химических превращений при последующей гамма- стерилизации.

$$R\text{-}COOH\ (тв.) \leftrightarrow RCOO\text{-} + H^+ \quad (медленно) \quad (1)$$

$$CaCO_3 + 2H^+ \rightarrow Ca^{2+} + H_2O + CO_2\uparrow \quad (медленно) \quad (2)$$

$$Ca^{2+} + 2Alg\text{-}COO^- \rightarrow (Alg\text{-}COO)_2Ca \quad (быстро) \quad (3)$$

R-COOH – слабая, труднорастворимая кислота ($K_д = 1.73 \cdot 10^{-5}$, S = 0.15 г/100). Равновесие (1) смещается по мере взаимодействия протонов с карбонатом кальция. Скорость гелеобразования определяется скоростью взаимосвязанных процессов (1) и (2), плотность сшивки в гидрогеле определяется конечной концентрацией ионов кальция, перешедших в раствор, независимо от источника этих ионов.

Ранее отмечалось, что направленная местная доставка препаратов при химиотерапии может осуществляться так же при поверхностных локализациях опухоли. В этом случае гидрогель с цитостатиком (или другим препаратом, например, радиомодификатором) наносится на инертную подложку. В этой роли может использоваться специальный текстильный материал. По такому принципу созданы и выпускаются лечебные текстильные аппликации – салфетки «Колетекс», в т.ч. с 5-FU. Условие их применения – доступность опухоли для наложения салфетки на ее поверхность. Получены обнадеживающие результаты лечения рака нижней губы, полости рта, новообразований кожи, в том числе базально-клеточного рака с помощью салфеток «Колетекс» с 5-FU как в плане химиотерапии, так и химиолучевого лечения. Лечение эффективно, в том числе, у возрастной категории больных: отмечен рост выживаемости, а так же полная резорбция опухоли у ряда пациентов. Лечение хорошо переносится без проявления токсичности и может использоваться в самостоятельном и неоадъювантном плане [34, 42, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует множество подходов к созданию полимерных систем с контролируемым высвобождением лекарственного препарата, при этом в данном обзоре освещена только часть уже применяемых в России и странах СНГ и освещена в этой публикации. В настоящее время основная сложность заключается в том, что разработанные и апробированные *in vitro* системы с контролируемой доставкой лекарственного препарата зачастую вынуждены так и остаться в состоянии разработки из-за огромных проблем, в т.ч. с регистрацией и финансированием, возникающих при их выводе на рынок.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Altomare, L., Bonetti, L., Campiglio, C.E., De Nardo, L., Draghi, L., Tana, F., Farè, S.* (2018). Biopolymer-based strategies in the design of smart medical devices and artificial organs. Int. Journal of Artificial Organs, **41**(6), 337-359. DOI: 10.1177/0391398818765323
2. *Scaffaro, R., Lopresti, F., Maio, A.* (2017). Development of polymeric functionally graded scaffolds: A brief review. Journal of Applied Biomaterials and Fundamental Materials, **15**(2), 107-121. DOI: 10.5301/jabfm.5000332
3. *Roy, D., Cambre, J.N., Sumerlin, B.S.* (2010). Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials. Progress in Polymer Science, **35**(12), 278-301. DOI:10.1016/j.progpolymsci.2009.10.008
4. *Ghorbani, M., Nourani, M.R., Azami, M., Hashemi Beni, B., Asadpour, S., Bordbar, S.* (2017). Injectable natural polymer compound for tissue engineering of intervertebral disc: In vitro study. Mater Sci Eng C Mater Biol., **1**, 502-508. DOI: 10.1016/j.msec.2017.06.007
5. *Postnov, V.N., Naumysheva, E.B., Korolev, D.V., Galagudza, M.M.* (2013). Nanoscale carriers for drug delivery. Biotechnosphere, **6**(30), 16-27.
6. *Galagudza, M.M., Korolev, D.V., Sonin, D.L., Aleksandrov, I.V., Postnov, V.N., Papayan, G.V., Shlyakhto, E.V.* (2010). Passive directional drug delivery to ischemic myocardium using silica nanoparticles. Russian nanotechnologies, **5**(11-12), 92-97.
7. *Galagudza M.M., Korolev D.V., Sonin, D.L. Aleksandrov, I.V., Postnov, V.N., Papayan, G.V., Shlyakhto ,E.V.* (2009). Targeted delivery of drugs - the results of recent years and prospects. J of Nanotechnology and Ecology of Production, 2(2) Human ecology, **2**, 132-138.
8. *Baryshnikov, A.Yu.* (2012) Nanostructured liposomal systems as a means of delivering anticancer drugs. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences, **67**(3), 23-31.
9. *Shvets, V.I., Krasnopolsky, Yu.M., Sorokumova, G.M.* (2017). Liposomal forms of drugs: technological features of production and use in the clinic. Remedium, M. 197 s.
10. *Sun, J., Tan ,H.* (2013) Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. Materials (Basel), **6**(4), 1285-1309. DOI: 10.3390/ma6041285.
11. *Tan, H., Marra, K.G.* (2010). Injectable, Biodegradable Hydrogels for Tissue Engineering Applications. Materials (Basel), **3**(3), 1746-1767. DOI: 10.3390/ma3031746
12. *Viswanath B., Kim S.* (2017). Influence of Nanotoxicity on Human Health and Environment: The Alternative Strategies. Rev Environ Contam Toxicol., **242**, 61-104. DOI: 10.1007/398_2016_12
13. *McShan, D., Ray, P.C., Yu ,H.* (2014). Molecular toxicity mechanism of nanosilver. J Food Drug Anal., **22**(1), 116-127. DOI: 10.1016/j.jfda.2014.01.010
14. *Chen, X., Schluesener, H.J.* (2008). Nanosilver: A nanoproduct in medical application Toxicology Letters, **176**(1), 1-12. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.10.004

15. *Gonsalves, K., Khalbershtadt, K., Lorensin, K., Nair, L.* (2015). Nanostructures in Biomedicine (translated from English), BINOM. Knowledge Lab. M. 519 s.
16. *Prabhu, V., Siddik, U., Mariammal, V., Grace, B., Guruvayoorappan, C.* (2011). Nanoparticles in Drug Delivery and Cancer Therapy: The Giant Rats Tail. J. of Cancer Therapy, **2**(3), 325-334. DOI: 10.4236/jct.2011.23045
17. *Wang, X., Yang, L., Chen, Z.G., Shin, D.M.* (2008). Application of nanotechnology in cancer therapy and imaging. CA Cancer J Clin, **58**(2), 97-110. DOI:10.3322/CA.2007.0003
18. *Parveen, S., Sahoo, S.K.* (2008). Polymeric nanoparticles for cancer therapy. J Drug Target., **16**(2), 108-23. DOI:10.1080/10611860701794353
19. *Tolkacheva, E.V., Oborotova, N.A.* (2006). Liposomes as a vehicle for the delivery of biologically active molecules. Russian Biotherapeutic Journal, **5**, 4-61.
20. *Krasnopolsky, Yu.M., Stepanov, A.E., Shvets, V.I.* (2009). Technological aspects of obtaining liposomal drugs in GMP conditions. Biopharmaceutical journal, **1**(3), 18-29.
21. *Galperina S.E., Shvets V.I.* (2009). Drug delivery systems based on polymer nanoparticles. Journal of Biotechnology, **3**, 8-23.
22. *Nikolskaya, E.D., Zhunina, O.A., Yabbarov, N.G., Shvets, V.I., Krugly, B.I., Severin, E.S.* (2017). Developmet of target delivery system based on actinomycin class drugs and recombinant alpha-fetoprotein. Doklady Biochemistry and Biophysics, **473**(1), 148-150.
23. *Nikolskaya, E.D., Faustova, M.R., Mollaev, M.D., Zhunina, O.A., Sokol, M.B., Yabbarov, N.G., Gukasova, N.V., Lobanov, A.V., Shvets, V.I., Severin, E.S.* (2018). Development of a polymer delivery system for daunorubicin in tumor cells to overcome drug resistance. Proceedings of the Academy of Sciences, Chemical series, **4**, 747-756.
24. *Faustova, M.R., Nikolskaya, E.D., Zhunina, O.A., Mollaev, MD, Yabbarov, NG, Lobanov, AV, Melnikov, M.Ya., Severin, E.S.* (2018). Polymer particles containing FECL-tetraphenylporphyrin for binary catalytic therapy of neoplasms. News of the Academy of Sciences, Chemical series, **2**, 359-365.
25. *Kritchenkov, A.S., Gusev, K.A., Raik, S.V., Golyshev, A.A., Skorik, Yu.A.* (2016). Self-sorbing nanoparticles of amphiphilic chitosan derivatives for passive transport of anticancer drugs. Proceedings of the Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, **3**(1), 46-49.
26. *Vakker, A.V., Yurkshtovich, T.L., Bychkovsky ,P.M.* (2010). Intraoperative local chemotherapy for patients with head and neck cancer with the prolonged preparation “Cisplacel”. Siberian Journal of Oncology, **6**, 48-51.
27. *Veevnik D.P.* (2014). Problems and prospects of intraoperative chemotherapy for malignant brain tumors. Bulletin of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Science Series, **3**, 113-123.
28. *Sakovich, I.I., Fedulov, A.S., Kvacheva, Z.B., Veevnik, D.P., Pyko, I.V.* (2007) The use of cultures of tumor cells of the central nervous system to study the mechanisms of the antitumor activity of Temozolomide immobilized on highly substituted dextran phosphate (preclinical research). Medical Journal, **3**, 79-81.
29. *Veevnik D.P.* (2012). Comparative studies of the antitumor activity of the drug Temodex in various transplantable cell lines of gliomas of humans and animals. News of Biomedical Sciences, **6**(3), 38-46.
30. *Kladiev, A.A., Bychkovsky, P.M., Revtovich, M.Yu., Istomin, Yu.P., Aleksandrova, E.N., Shchmak, A.I., Yurkshtovich, T.L., Golub, N.V., Alinovskaya, V.A., Kosterova, R.I., Solomevich, S.O.* (2012). Antitumor activity of immobilized prospidin in an in vivo experiment. Oncological journal, **6**(4), 7-11.
31. *Yurkshtovich, T.L., Solomevich, S.O., Bychkovsky, P.M., Golub, N.V., Alinovskaya, V.A., Kosterova, R.I., Kladiev, A.A.* (2013). Investigation of the sorption interactions of the anticancer drug Prospidin with the gel-forming quick-swellable dextran phosphate. Transactions of the Belarusian State University. Ser. Physiological, biochemical and molecular basis of the functioning of biosystems, **8**(1), 260-265.
32. *Yurkshtovich, T.L., Solomevich, S.O., Golub, N.V., Alinovskaya, V.A., Kosterova, R.I., Bychkovsky, P.M., Kladiev A.A.* (2014). Sorption of the anticancer drug prospidin on polysaccharide phosphate microgels. Colloid Journal, **76**(5), 679-688.
33. *Bychkovsky, P.M., Shmak, A.I., Revtovich, M.Yu., Yurkshtovich, T.L., Krasny, S.A., Solomevich, S.O.* (2015). The use of polyimmobilized chemotherapy drugs for intraperitoneal therapy of disseminated peritoneal lesions. Healthcare., **1**, 45-50.
34. *Boyko, A.V., Korytova, L.I., Oltarzhevskaya, N.D.* Targeted drug delivery in the treatment of cancer patients [A.V. Boyko et al.]; under. ed. M.: MK, 2013. 200 s.
35. *Oltarzhevskaya, N. D., Krichevsky, G. E., Korovina, M. A., Gusev, I. V.* (2017). Biopolymers in medicine. Successes, problems, future. Therapeutic depot materials based on biopolymer sodium alginate. Principles of creation and application (review). Biopharmaceutical journal, **9**(2), 3-25.
36. *Oltarzhevskaya, N.D., Shvets, V.I., Korovina, M.A., Lipatova, I.M., Khlystova, T.S.* (2016). The choice of the composition of a biopolymer therapeutic depot composition for use in various fields of medicine. Biotechnology, **1**, 43-52. DOI: 10.21519/0234-2758-2016-1-43-52
37. *Grigorieva, M.V.* (2011). Polymer systems with controlled release of biologically active compounds. Biotechnology, **4**(2), 9-23.
38. *Summa, M., Russo, D., Penna, I. , Margaroli, N., Bayer, I.S., Bandiera, T., Athanassiou, A., Bertorelli, R.* (2018). A biocompatible sodium alginate/ povidone iodine film enhances wound healing. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, **122**, 17-24. DOI:10.1016/j.ejpb.2017.10.004
39. *Chen, H., Xing, X., Tan, H., Jia, Y., Zhou, T., Chen, Y., Ling. Z., Hu. X.* (2017). Covalently antibacterial alginate-chitosan hydrogel dressing integrated gelatin microspheres containing tetracycline hydrochloride for wound healing. Materials Science and Engineering, **70**, 287-295. DOI: 10.1016/j.msec.2016.08.086
40. *Yusova, A.A., Gusev, I.V., Lipatova, I.M.* (2014). Properties of hydrogels based on mixtures of sodium alginate with other polysaccharides of natural origin. Chemistry of plant materials, **4**, 59-66. DOI: 10.14258/jcprm.201404380
41. *Nikitenkova, V.N., Khlystova, T.S.* (2012). Development of technology for creating medical devices with radioprotective properties. Textile industry, **1**, 38-41.
42. *Oltarzhevskaya, N. D., Korovina, M. A., Boyko, A. V., Korytova, L. I.* (2014). New domestic materials «Coletex» and «Colegal» for the prevention and treatment of radiation reactions in cancer patients. Medical alphabet, **3-4**(18), 53-58.
43. *Boyko, A.V., Oltarzhevskaya, N. D., Shvets, V. I., Demidova, L. V., Dunaeva, E. A., Dubovetskaya, O. B., Melnikova, V. Yu., Erastova, E. I., Kozhevnikova, S.A.* (2018). New opportunities for drug delivery in oncology. Pathological physiology and experimental therapy, **62**(3), 120-127.
44. *Korman, D. B.* (2006). Fundamentals of anticancer chemotherapy, Practical medicine, M. 512 s.
45. *Au, J.L, Sadée, W.* (1981) The pharmacology of ftorafur (R,S-l-(tetrahydro-2-furanyl)-5- fluorouracil). Recent. Res. Cancer Res., **76**, 100-114.
46. J*ohnson, R.K., Garibjanian, B.T., Houchens, D.P., Kline, I., Gaston, M.R., Syrkin, A.B., Goldin, A.* (1976). Comparison of 5-fluorouracil and ftorafur. I. Quantitative and qualitative differences in toxicity to mice. . Cancer Treat Rep., **60**(9), 1335-1345.
47. *Oltarzhevskaya, N.D., Korovina, M.A.* (2011). Medical textile materials for targeted drug delivery in oncological practice. Russian Chemical Journal, **LV** (3), 97-106.
48. *Gusev, I.V., Oltarzhevskaya, N.D., Korovina, M.A., Boyko ,A.V., Demidova, L.V., Droshneva, I.V., Dunaeva, E.A., Fedorenko, N.A., Dubovetskaya, O.B.* (2015). The use of highly structured gel materials based on sodium alginate with 5-fluorouracil during radiation therapy of healthy tumors of the cervix and rectum. Russian Biotherapeutic Journal, **1**(14), 95.
49. *Reshetov, I.V., Gusev, I.V., Shchedrin M.A., Sukortseva, N.S., Bykov, I.I., Kurochkina, Yu.S., Gorokhov, K.R.* (2018). Development of biopolymer complexes based on polysaccharides to stimulate the regulation of atypical repair of soft tissues, leading to volumetric replacement of defects in body cavities (acquired extensive deformations of soft tissues). Russian Biotherapeutic Journal, **17**(S), 61-62.

Поступила: 10.01.2018
После доработки: 28.01.2019
Принята к публикации: 12.02.2019

METHODS OF DELIVERY OF MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

N.D. Oltarzhevskaja[1,2], G.E. Krichevskij[2], M.A. Korovina*[1,2], V.I. Shvets[3], A.A. Kubatiev[4]

[1]LLC «Coletex», 21 Pavlovskaya str., Moscow, 115093, Russia; *e-mail: koletex@list.ru
[2]LLC «SPO Textilprogress», 21 Pavlovskaya str., Moscow, 115093, Russia
[3]Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies ,
86 Vernadskogo av., Moscow,119571 Russia
[4]Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltijskaya str., Moscow, 125315 Russia

The review focuses on the analysis of various methods of obtaining and applying therapeutic materials used for targeted drug delivery to the lesion site of cancer patients. Special attention is paid to creation of targeted drugs by using nanotransporters, obtained by dispersing lipids in water and, in particular, liposomes; efficiencyof such nanotransporters depends the nature of drugs introduced into them (cytostatics). The review also describes methods of targeted transport of cytostatics to tumor tissues. The use of hydrogel therapeutic compositions based on biopolymers polysaccharides for the targeted delivery of chemotherapy drugs introduced into them, allows to control the mass transfer rate of drugs to tumor and to create therapeutic materials with predetermined properties in terms of drug concentration in the lesion site and time prolongation, which reduces toxicity of the treatment and increase its effectiveness.

Key words: direct delivery; sodium alginate; polymer matrix; hydrogel material