



Warunkiem wystąpienia terapeutycznego efektu leku jest osiągnięcie odpowiedniego jego stężenia w rejonie patologicznych zmian. Większość egzogennych związków wprowadzonych do organizmu (np. doustnie, doodbytniczo lub w postaci iniekcji podskórnej czy dożyłnej) rozchodzi się po całym ustroju, a po pewnym czasie ulega degradacji i wydaleniu, lub niekiedy odkłada się w określonych miejscach (np. kościach). Czasami docierają one do pewnych narządów z dużymi trudnościami ponieważ istnieją tam bariery fizjologiczne (np. w centralnym układzie nerwowym). W takich przypadkach lekarze zmuszeni są do stosowania bardzo dużych dawek leków, które mogą być toksyczne dla zdrowych narządów. Sytuacja taka zmusza do poszukiwania alternatywnych metod podawania leków. Selektywne podawanie leków bezpośrednio do chorych narządów powinno zwiększyć ich terapeutyczną skuteczność przy jednoczesnym zminimalizowaniu działania ubocznego. Duże nadzieje pokłada się w „lokalnych dystrybutorach” leku implan-

towanych w ognisku choroby. Idealnym sposobem byłoby podanie go z odpowiednim polimerem, który zapewniałby określoną szybkość uwalniania leku. Gwarantowałyby to uwalnianie go w ciągu dłuższego czasu w obrębie miejsca chorobowo zmienionego przy minimalnej jego dystrybucji w całym organizmie. Taki polimerowy nośnik mógłby być dowolnie formowany na kształt płatków, giętkich wstęg, paciorków lub prętów dopasowanych do miejsca ich wszczęcia, czy też w postaci kulek do miejscowej iniekcji.

Idea takiej terapii została opracowana z przeznaczeniem dla leczenia litych nowotworów, chronicznych i ostrych infekcji bakteryjnych, zaburzeń czynności serca, w lokalnych znieczuleniach i przy podawaniu czynników przeciwwzapalnych.

Rozważa się zastosowanie trzech typów polimerów w celu uformowania osłonki — kapsułki (o charakterze bariery dyfuzyjnej, kontrolującej uwalnianie leku) lub podłoża (ang. *matrix*), w którym lek byłby rozproszony:

1) niedegradujące polimery — stabilne w środowisku żywego organizmu (polisilikony, kopolimer etylenu z octanem winylu, hydrożele na bazie akrylanu, poliuretany),

2) polimery w układach sprzężonych z lekiem (dekstrany, poliakrylamidy, albuminy),

3) syntetyczne lub naturalne biodegradujące się polimery — rozkładane przez organizm na nietoksyczne i wydalane produkty (kwasy polimlekowe i polihydroksyoctowe, polihydroksymaślan, żelatyna, kolagen, utleniona celuloza) (1).

Największe nadzieje pokłada się w polimerach zakwalifikowanych do ostatniej — trzeciej klasy, ze względu na brak potrzeby usuwania ich z organizmu pacjenta po zakończeniu terapii. Zagadnienie to stawia wyzwanie biotechnologii, która ma za zadanie otrzymanie biodegradującego się polimeru tolerowanego przez organizm, o dobrze zdefiniowanej kinetyce rozkładu na nietoksyczne i szybko wydalane produkty.

Wśród potencjalnych biopolimerów mogących mieć zastosowanie w przygotowaniu implantów są poliestry. Wiele z nich to materiały zapasowe produkowane przez bakterie. Najbardziej powszechnym jest poli(3-hydroksy)maślan (PHB), który może być uzyskiwany na drodze fermentacji z wielu szczepów bakteryjnych przy użyciu bioreaktorów (2). Stosując odpowiednio dobrane szczepy *Metylobacterium organophilum* i warunki hodowli można uzyskać do 56% PHB suchej masy komórek (3). Zastosowanie technik inżynierii genetycznej pozwoliło uzyskać zrekombinowane organizmy o małych wymaganiach hodowlanych co doprowadziło do obniżenia kosztów biosyntezy. Przygotowano wiele rekombinantów *E. coli* zawierających w wielu kopiach stabilny plazmid pSYL105 z wklonowanym genem biosyntezy poliestrów ulegającym ekspresji (4). Opracowywane są także proste, wydajne i tanie procedury oczyszczania biopolimerów z hodowli płynnych na bazie strącania frakcyjnego (ang. *fractional precipitation*) i filtracji (5).

Szerokie perspektywy zastosowania ma inny typ biopolimeru — celuloza. Do jej podstawowych zalet należy możliwość poddania jej sterylizacji, wysokie właściwości wiązania osocza i niewywoływanie alergii dzięki czemu znalazła

już zastosowanie przy leczeniu rozległych oparzeń i przy przeszczepach skóry. Produkcją celulozy bakteryjnej pod handlową nazwą Cellulon^R zajmuje się amerykańska firma Weyerhaeuser Co. Wykorzystuje ona zrekombinowany szczep *Acetobacter xylinum* zdolny do biosyntezy celulozy w warunkach hodowli węgłnej w fermentatorze (6).

Obecnie, pomimo że układy polimerowe są szeroko stosowane w postaci tabletek i kapsulek doustnych, niewiele „dozowników” do wszczepień jest używanych w terapii klinicznej, czy nawet w późnym stadium testów klinicznych. Szeroko zakrojone badania prowadzone są zarówno w ośrodkach naukowo-badawczych jak i przemysłowych; ukierunkowane są one na otrzymanie odpowiednich polimerów (1).

Marcin Schmidt

Literatura

1. Domb A. J., (1995), *Molecular Medicine Today*, 1, 134-139.
2. Pouton C. W., Akhtar S., (1996), *Advanced Drug Delivery Reviews*, 18, 133-162.
3. Kim S. W., Kim P., Lee H. S., Kim J. H., (1996), *Biotechnol. Lett.*, 18, 25-30.
4. Yim K. S., Lee S. Y., Chang H. N., (1996), *Biotechnol. and Bioengineer.*, 49, 495-503.
5. Kurane R., Mita H., (1996), *J. Fermentat. and Bioeng.*, 81, 90-92.
6. Krystynowicz A., Turkiewicz M., Dryńska E., Galas E., (1995), *Biotechnologia*, 30, 120-132.