

Micelle polimerowe jako innowacyjny system dostarczania synergistycznej terapii skojarzonej: celowanie w raka pęcherza moczowego za pomocą polifenoli i pochodnych fluorokurkuminy

Kuźmińska Joanna^{1,*}, Kobyłka Paulina², Kucińska Małgorzata², Piwowarczyk Ludwika¹, Szkudlarek Jagoda¹, Gośliński Tomasz³, Jelińska Anna¹

¹Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, Poznań, Polska;

²Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, Poznań, Polska;

³Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, Poznań, Polska;

*Autor korespondencyjny: jkuzminska@ump.edu.pl

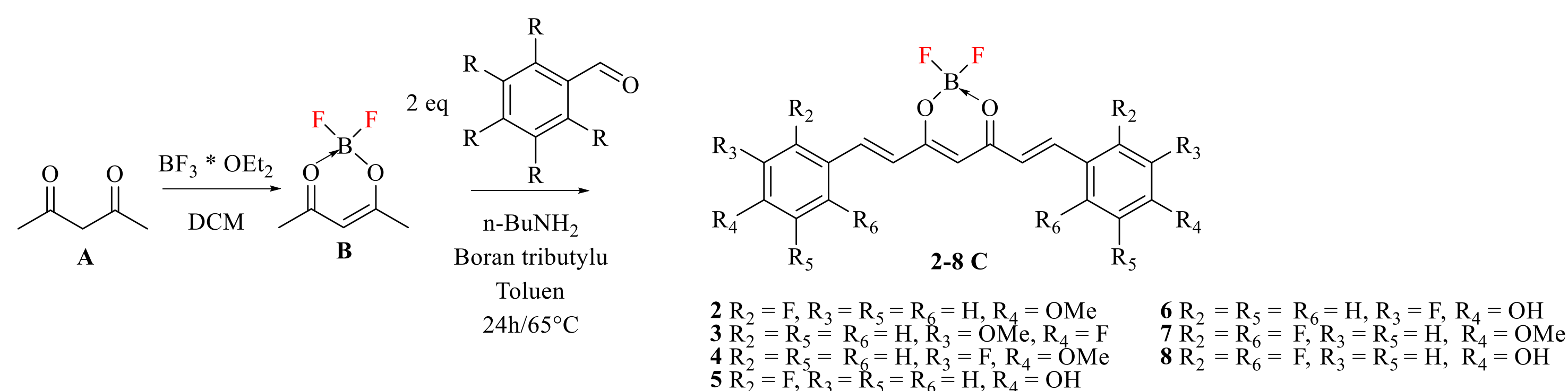


Wstęp

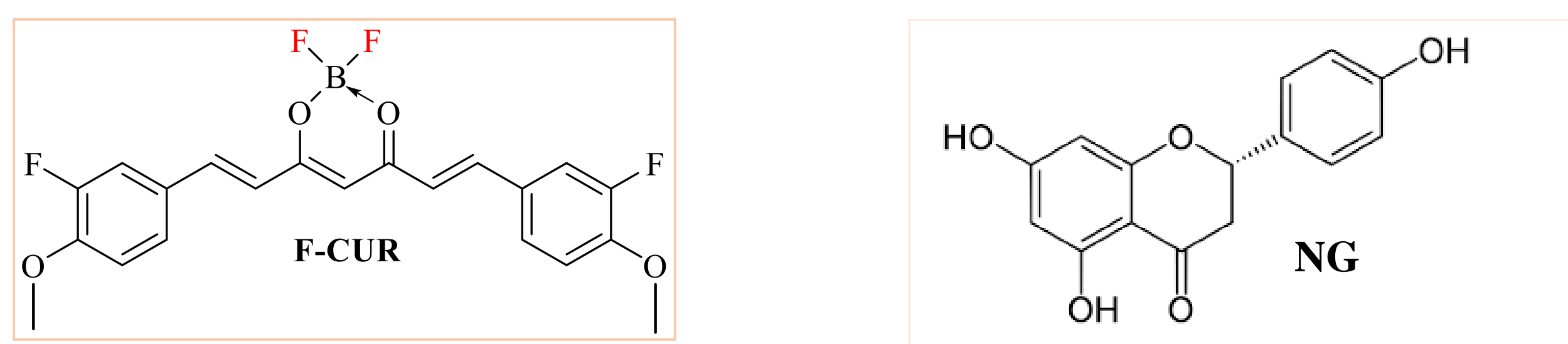
Rak pęcherza moczowego stanowi poważne globalne wyzwanie zdrowotne, powodując około 200 000 zgonów rocznie i stanowiąc 2,1% wszystkich zgonów związanych z rakiem na świecie (1). Kurkumina, naturalny związek fitochemiczny, wykazuje obiecujące właściwości przeciwnowotworowe. Jednak jej kliniczne zastosowanie jest ograniczone ze względu na niekorzystne właściwości fizykochemiczne i farmakokinetyczne. Wysiłki mające na celu zwiększenie bioaktywności kurkuminy doprowadziły do syntezy nowych pochodnych fluorokurkuminy (2). W celu przewyższenia jej ograniczeń, opracowano strategię wykorzystującą nośniki, takie jak liposomy i micelle. Naringenina, bioaktywny związek występujący głównie w owocach cytrusowych, wykazuje różnorodne funkcje biologiczne, w tym właściwości przeciwutleniające, obniżające poziom lipidów i przeciwnowotworowe.

F-CUR synteza

Syntezę pochodnej fluorokurkuminy (F-CUR) przeprowadzono zgodnie ze schematem 1. W pierwszym etapie syntezy otrzymano kompleks $-BF_2$ z acetyloacetone (B), a następnie po dodaniu aldehydu zawierającego atomy fluoru otrzymano pożądane produkty (2-8C). (2)



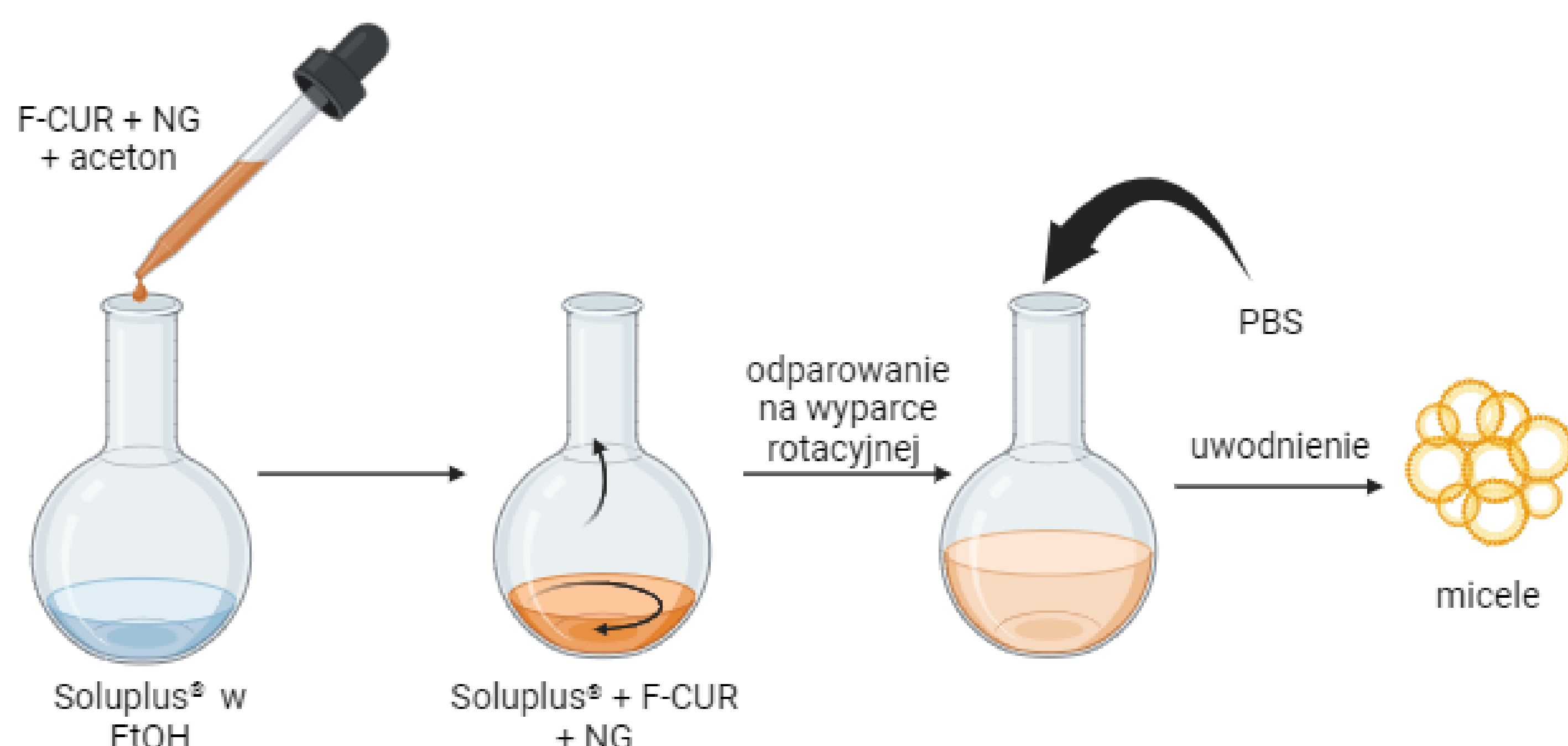
Schemat 1. Schemat syntezy symetrycznych pochodnych fluorokurkuminy (2-8 C).



Rysunek 1. Pochodna fluorokurkuminy (F-CUR) i polifenol – naringenina (NG) użyte do otrzymania formułacji.

Procedura otrzymywania micel polimerowych

Inkorporację pochodnej fluorokurkuminy (F-CUR) i naringeniny (NG) do micel przeprowadzono zgodnie z procedurą przedstawioną na Schemacie 2.



Schemat 2. Procedura przygotowania micel ze związkiem F-CUR i NG w obecności polimeru Soluplus®.

Soluplus® rozpuszczono w etanolu, zaś związki użyte do otrzymania micel w acetonitrylu. Micelle polimerowe otrzymano metodą cienkiego filmu. W celu osiągnięcia pożądanego efektu przeciwnowotworowego zastosowano następujące stężenia związków w micelach: 27,2 $\mu\text{g/mL}$ NG, 42,0 $\mu\text{g/mL}$ F-CUR, 21000 $\mu\text{g/mL}$ Soluplus® oraz mieszaniny związków 13,6 + 21,0 $\mu\text{g/mL}$ NG + F-CUR. Otrzymaną mieszaninę związków i polimeru odparowano za pomocą wyparki rotacyjnej do uzyskania cienkiego filmu na dnie kolby okrągło dennej. Uzyskany film uwodniono za pomocą PBS i określono średni rozmiar cząstek, współczynnik polidispersyjności i potencjał zeta dla poszczególnych formułacji.

Wyniki

Tabela 2. Wyniki analizy wielkości cząstek, współczynnika polidispersyjności i potencjału zeta dla badanych micel w dniu ich otrzymania, oraz po 7 i 14 dniach przechowywania w temperaturze 4°C.

Micelle	t 0 dni		
	Średni rozmiar cząstek	Współczynnik polidispersyjności	Potencjał zeta [mV]
F-CUR	63,13 ± 0,84	0,22 ± 0,03	-5,76 ± 0,19
NG	84,95 ± 3,34	0,15 ± 0,04	-3,31 ± 0,37
F-CUR + NG	54,03 ± 1,09	0,09 ± 0,02	-5,32 ± 0,67
SOL	84,13 ± 2,67	0,14 ± 0,03	-4,96 ± 0,32
Micelle	t 7 dni		
	Średni rozmiar cząstek	Współczynnik polidispersyjności	Potencjał zeta [mV]
F-CUR	73,35 ± 1,35	0,18 ± 0,03	-5,95 ± 0,14
NG	65,19 ± 2,16	0,09 ± 0,02	-3,09 ± 0,33
F-CUR + NG	58,08 ± 1,02	0,08 ± 0,01	-5,37 ± 0,38
SOL	54,47 ± 1,86	0,07 ± 0,02	-4,94 ± 0,51
Micelle	t 14 dni		
	Średni rozmiar cząstek	Współczynnik polidispersyjności	Potencjał zeta [mV]
F-CUR	56,61 ± 2,19	0,17 ± 0,04	-5,42 ± 0,84
NG	61,27 ± 1,67	0,13 ± 0,02	-3,27 ± 0,23
F-CUR + NG	56,51 ± 1,64	0,08 ± 0,02	-4,87 ± 0,33
SOL	56,83 ± 2,65	0,09 ± 0,04	-4,44 ± 0,38

Wnioski

- Otrzymane micelle wykazały średni rozmiar cząstek w zakresie 54,03 ± 1,09 do 84,95 ± 3,34 nm.
- Wartość współczynnika polidispersyjności w przypadku wszystkich otrzymanych formułacji wynosiła wartość poniżej 0,3.
- Potencjał zeta otrzymanych nanoformułacji polimerowych wahał się od -3,31 ± 0,37 mV do -5,76 ± 0,19 mV.
- Formułacje polimerowe były stabilne przez 14 dni w temperaturze 4°C, o czym świadczą zbliżone wartości średniego rozmiaru cząstek, współczynnika polidispersyjności i potencjału zeta.

Referencje

- (1) L. Piwowarczyk, M. Stawny, D. T. Młynarczyk, et.al., Cancers 2020, 12(7), 1801.
- (2) J. Kuźmińska, P. Kobyłka, M. Wierchowski, et. al., Journal of Molecular Structure 2023, 1283, 135269.

Podziękowania

Badania zostały przeprowadzone w ramach grantu OPUS Narodowego Centrum Nauki (grant nr 2019/35/B/NZ7/01165)



NARODOWE CENTRUM NAUKI