

Received: 12.02.2018  
Accepted: 27.09.2018  
Published: 05.12.2018

## Albuminowe nanosystemy w medycynie\*

### Albumin-based nanosystems in medicine

**Bogusława Konopska, Krzysztof Gołąb, Katarzyna Juszczyńska, Jakub Gburek**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

#### Streszczenie

Białka, jako naturalne składniki organizmu, są bezpiecznymi odpowiednikami syntetycznych polimerów wykorzystywanych przy tworzeniu nowych systemów dostarczania leku (DDS, drug delivery systems). Wśród białek zatwierdzonych do tych celów przez Federalny Urząd Żywności i Leków (FDA) albumina jest najczęściej wykorzystywana do syntezy terapeutycznych nanocząstek. O jej użyteczności zdecydowały: łatwa dostępność, biokompatybilność oraz możliwość gromadzenia się w tkankach o wysokim metabolizmie. Albumina ze względu na właściwości jest szczególnie atrakcyjnym nośnikiem leków przeciwnowotworowych i przeciwzapalnych. Jest wykorzystywana głównie do tworzenia systemów transportujących substancje słabo rozpuszczalne i o miernej przenikalności przez błony biologiczne. Nanoosiłki albuminowe charakteryzują się korzystną farmakokinetyką, dużą efektywnością dostarczania leku i niewielką cytotoxycznoscia. Ponadto, są biodegradowalne, łatwe do przygotowania i nieimmunogenne. Ostatnie lata przyniosły wiele nowych informacji dotyczących zastosowania polimerowych nanocząstek albuminowych, zarówno w terapii, jak i diagnostyce obrazowej. Wiele prac badawczych jest poświęconych tworzeniu wielopotencjalnych nanoukładów teranostycznych, mogących jednocześnie służyć obrazowaniu, jak i zwalczaniu nowotworów. W artykule przedstawiono już wdrożone osiągnięcia w tej dziedzinie oraz omówiono kierunki rozwoju nanotechnologii opartej na albuminie.

**Słowa kluczowe:** albumina • nanotechnologia • choroby nowotworowe • systemy dostarczania leków

#### Summary

Proteins are natural and safe substitutes of the synthetic polymers for the development of drug delivery systems (DDS). Few of proteins have been approved for drug delivery purposes by the United States Food and Drug Administration (FDA). Among them, albumin is the most explored carrier for synthesis of therapeutic nanoparticles. Its usefulness was determined by the common accessibility, biocompatibility and the feasibility of accumulation in tissues with increased metabolism. Albumin with its properties is particularly attractive carrier for anti-arthritis and anti-cancer drugs. It is mainly used to design delivery systems for poorly soluble substances with low permeability through biological membranes. The albumin nanoparticles are characterized by favourable pharmacokinetics, high drug delivery efficiency and low cytotoxicity. In addition, they are biodegradable, relatively easy to prepare and non-immunogenic. Interest in the exploration of clinical applications of albumin-based drug delivery carriers, especially for those at the nanoscale, has increased in recent years. A lot of research have been done to design multifunctional theranostic nanosystems that could be used for both imaging and cancer therapy. This article aims at providing an overview of already commercialized and just emerging applications of albumin-based nanosystems as drug delivery carriers.

**Keywords:** albumin • drug delivery system • nanotechnology • neoplastic diseases

\*Praca finansowana ze środków ministerialnych przyznanych na utrzymanie potencjału badawczego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (ST.Do20.16.003).

<b>GICID</b>	01.3001.0012.7748
<b>DOI:</b>	10.5604/01.3001.0012.7748
<b>Word count:</b>	–
<b>Tables:</b>	2
<b>Figures:</b>	3
<b>References:</b>	78

**Adres autorki:** dr Bogusława Konopska, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211 a, 50-556 Wrocław; e-mail: boguslawa.konopska@01.3001.0012.7748ed.wroc.pl

**Wykaz skrótów:** **ASO** – antysensowne oligonukleotydy; **BSA** – albumina surowicy bydłej (bovine serum albumin); **CIA** – reumatoidalne zapalenie stawów indukowane kolagenem (collagen-induced arthritis); **CrEL** – polioksyetylowany olej rycynowy; **DDS** – systemy dostarczania leków (drug-delivery systems); **DOX** – doksorubicyna; **EGFR** – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; **EPR** – efekt zwiększonej przepuszczalności i retencji (enhanced vascular permeability and retention); **FDA** – Federalny Urząd Żywności i Leków (Food and Drug Administration); **HER2 - ludzki receptor EGF** typu 2; **HSA** – albumina ludzka (human serum albumin); **ICG** – zieleń indocyjaninowa (indocyanine green); **MRI** – jądrowy rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging); **MTX** – metotreksat; **NIR** – bliska podczerwień (near infrared); **NIRF** – fluorescencja w bliskiej podczerwieni; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PEG** – glikol polietylenowy (polyethylene glycol); **PTT** – terapia fototermiczna (photothermal therapy); **siRNA** – mały interferujący kwas rybonukleinowy; **SPARC** – kwaśne białko wydzielnicze bogate w cysteinę (secreted protein, acidic and rich in cysteine); **SPECT** – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów; **TRAIL** – ligand pokrewny czynnikowi martwicy nowotworu indukujący apoptozę (TNF - related apoptosis-inducing ligand); **VCAM-1** – cząsteczka adhezyjna śródbłonna naczyniowego 1 (vascular cell adhesion molecule-1); **VEGF** – czynnik wzrostu komórek śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor).

## WSTĘP

Wiele substancji o potencjale terapeutycznym nie może być wdrożonych do leczenia lub ich zastosowanie jest bardzo ograniczone ze względu na słabą rozpuszczalność, niestabilność w środowisku organizmu, krótki biologiczny okres półtrwania, brak wybiórczości działania i działanie cytotoksyczne. Naukowcy próbują ominąć te niedogodności przez projektowanie układów transportujących leki, umożliwiających poprawę właściwości farmakokinetycznych i biodystrybucji terapeutyków. Szczególnie prężnie rozwijającą się dziedziną w tzw. systemach dostarczania leków (DDS, drug delivery systems) jest nanofarmakologia, wykorzystująca cząstki o średnicy od kilkudziesięciu do kilkuset nanometrów do tworzenia nowych platform terapeutycznych [40, 46, 50].

Albuminy, zarówno ludzka jak i zwierzęca, są obiecującymi cząsteczkami budulcowymi nanoonośników leków. Białka te pełnią wiele ważnych funkcji fizjologicznych, do których należy regulacja ciśnienia osmotycznego w łożysku naczyniowym, utrzymanie prawidłowego pH krwi czy wiązanie i transport wielu endogennych związków oraz ksenobiotyków, w tym również hydrofobowych substancji leczniczych. Albuminy mają cechy bardzo korzystne do wykorzystania w DDS. Nanosystemy dostarczania leków oparte na albuminach łączą zalety albuminy jako nośnika oraz walory nanocząstek. Charakteryzują się znaczną biokompatybilnością, korzystną farmakokinetyką, efektywnością w dostarcza-

niu leku i małą cytotoksycznością. Nanocząstki albuminowe mogą być w prosty sposób modyfikowane dzięki obecności na ich powierzchni grup funkcyjnych, a także wzbogacane w ligandy kierujące lek do określonego celu molekularnego [19, 30, 31, 41, 60]. Nanostruktury albuminowe pozyskiwane różnymi technikami różnią się nie tylko wielkością, ale również kształtem i organizacją przestrzenną. Najpopularniejsze to albuminowe nanocząstki, nanosfery, liposomy opłaszczone albuminą, mikropęcherzyki oraz nanokapsułki [28]. Literatura naukowa obfituje w przykłady zastosowania albumin jako transporterów leków, biologicznie czynnych peptydów, przeciwciał czy genów, przy czym znaczna część badań poświęcona jest nanostrukturom albuminowym. Kilka nanopreparatów związanych z albuminą zostało już dopuszczonych przez FDA do stosowania w praktyce klinicznej, a wiele z nich znajduje się obecnie na etapie zaawansowanych badań klinicznych (tabela 1).

## ALBUMINA JAKO NOŚNIK LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH

Nanosystemy transportujące leki przeciwnowotworowe stały się obiektem intensywnych badań jako sposób przezwyciężający brak swoistości i wybiórczości działania konwencjonalnych chemioterapeutyków. Wykorzystanie albuminy do konstrukcji nośników leków może zwiększyć dostarczenie substancji czynnej do miejsca zmienionego chorobowo oraz poprawić parametry farmakokinetyki i indeks terapeutyczny

leków przeciwnowotworowych [32]. Wzmoczone pobieranie nanocząstek przez nowotwór zależy od dwóch mechanizmów: transportu pasywnego i transportu czynnego. Transport pasywny jest związany przede wszystkim z efektem zwiększonej przepuszczalności i retencji (EPR). Pierwsze doniesienia dotyczące kumulowania się białek osocza, a zwłaszcza albuminy w guzach nowotworowych pojawiły się w połowie XX w. Tkanka nowotworowa charakteryzuje się specyficznymi cechami morfologicznymi i metabolicznymi. Przede wszystkim ma zwiększoną przepuszczalność naczyniową i zatrzymuje duże cząsteczki w obrębie tkanki. Średnica szczeliny między komórkami śródbłonka naczyń włosowatych guza wynosi 100-1000 nm, podczas gdy średnica fizjologicznych szczelin w prawidłowym śródbłonku jedynie około 2-6 nm. Gwałtowna i chaotyczna angiogeneza w tkance nowotworowej prowadzi do nieszczelności powstałej sieci kapilar. Naczynia są osłabione także z powodu skąpej warstwy komórek mięśni gładkich [53]. Większość substancji niskocząsteczkowych może łatwo dyfundować zarówno do tkanek zdrowych, jak i dotkniętych chorobą. Makrocząsteczki, w tym połączenia cytostatyków z albuminą, mogą z łatwością wnikać do guza, natomiast nie przenikają przez szczelną warstwę komórek śródbłonka prawidłowych naczyń (ryc. 1). Dzięki temu lek przeciwnowotworowy związany z albuminą gromadzi się wybiórczo w tkance guza, co zwiększa jego skuteczność terapeutyczną i jednocześnie ogranicza niepożądane działanie wobec prawidłowych komórek. Dodatkowo tkanki nowotworowe charakteryzują się upośledzonym drenażem limfatycznym, powodującym retencję leku w guzie i jego przedłużone działanie [18, 24].

Komórki nowotworowe mają zwiększoną zdolność internalizacji cząsteczek albuminy. Wiąże się to z tym,

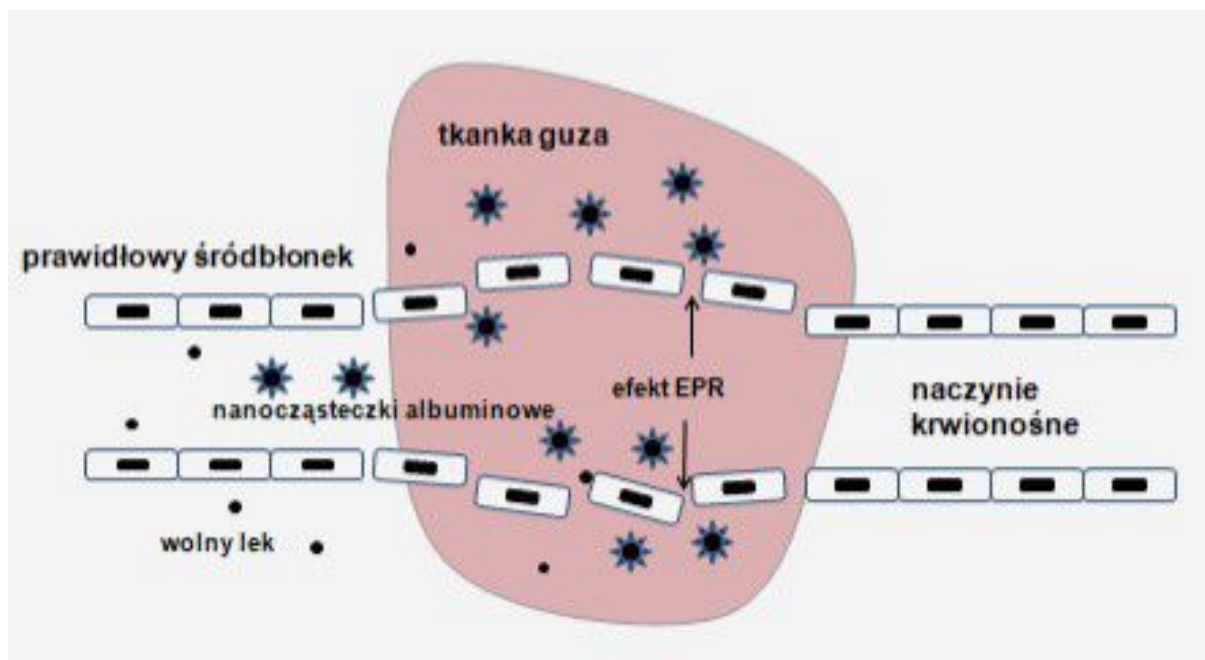
że stanowi ona podstawowe źródło energii i substancji budulcowych dla szybko dzielących się komórek guza. Badania wykazały, że hipoalbuminemia w przebiegu nowotworów jest przede wszystkim spowodowana nasilonym katabolizmem tego białka w komórkach nowotworowych [19]. Akumulację albuminy ułatwia charakterystyczna dla nowotworów litych zwiększona ekspresja glikoproteiny SPARC – kwaśnego białka wydzielniczego bogatego w cysteinę (secreted protein, acidic and rich in cysteine), zwanej też osteonektyną. SPARC jest zdolna do wiązania albuminy, a także wykazuje znaczną homologię z powierzchniowym receptorem gp60 (albondyną), znanym receptorem albuminy komórek śródbłonka. Nadekspresja osteonektyny w komórkach nowotworowych wywołuje dużą ekspansywność i tworzenie przerzutów, a także wychwyt albuminy i zwiększenie skuteczności cytostatyków zamkniętych w nanocząstkach albuminowych [17].

Istotność zjawiska EPR w poprawie dostarczania leków w postaci nanocząstek do tkanek guza, niezaprzeczalna w badaniach na mysich modelach z przeszczepionymi komórkami ludzkich nowotworów, okazała się mało znacząca w praktyce klinicznej. Nadal jednak nanosystemy transportujące leki pozostają w przewadze nad klasycznymi formułacjami cytostatyków, gdyż zapewniają zmniejszenie ogólnego działania toksycznego leku, wydłużają jego okres półtrwania w organizmie, a odpowiednio zmodyfikowane kierują jego działanie wybiórczo do miejsca nowotworzenia. Ten ostatni atrybut jest definiowany jako transport aktywny, który opiera się na dostarczeniu leku do komórek nowotworowych w procesie endocytozy zależnej od receptorów. Polega na wzbogaceniu powierzchni nanocząstek w swoiste ligandy, mające najczęściej charakter polipeptydów lub przeciwciał, które wybiórczo wiążą się z receptorami

**Tabela 1.** Nanopreparaty na bazie albuminy dopuszczone do stosowania w praktyce klinicznej

Producent	Nazwa handlowa	Budowa	Rok zatwierdzenia i zastosowanie
Celgene Abraxis BioScience	Abraxane	nanocząstki HSA z paklitaksemem	przerzutowy rak sutka (2005), niedrobnokomórkowy rak płuc (2012), gruczolakorak trzustki (2013), czerniak z przerzutami (2010)
Nycomed GE Healthcare Bracco Imaging	<sup>99m</sup> Tc-Nanocoll <sup>99m</sup> Tc-Albures <sup>99m</sup> Tc-Human Serum Albumin <sup>99m</sup> Tc-Microalbumin	nanoagregaty HSA i radionuklidu <sup>99m</sup> Tc	scyntygrafia szpiku kostnego, limfoscintygrafia i obrazowanie węzłów wartowniczych w inwazyjnych nowotworach (SPECT) <sup>1</sup> , wykrywanie zatorów płucnych i mikrozakrzepów żylnych (na rynku od ponad 30 lat)
GE Healthcare	Optison	zawiesina mikrosfer HSA zawierających oktafluoropropan	środek kontrastowy do USG u chorych z podejrzaną lub potwierdzoną chorobą serca i naczyń podczas echokardiografii przezklatkowej (1998)
Mallinckrodt	Albunex	mikrosfery albuminy wypełnione powietrzem	środek kontrastowy stosowany w echokardiografii (1997)

<sup>1</sup>SPECT – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów. Na podstawie [8, 33].



**Ryc. 1.** Schemat efektu EPR w tkance nowotworowej. Nanocząstki ze względu na swoje rozmiary nie mogą przenikać przez wąskie szczeliny między komórkami nabłonka naczyniowego prawidłowych tkanek, natomiast swobodnie przechodzą przez nieszczelności systemu naczyń krwionośnych guza i gromadzą się w nim w wyniku upośledzonego drenażu limfatycznego

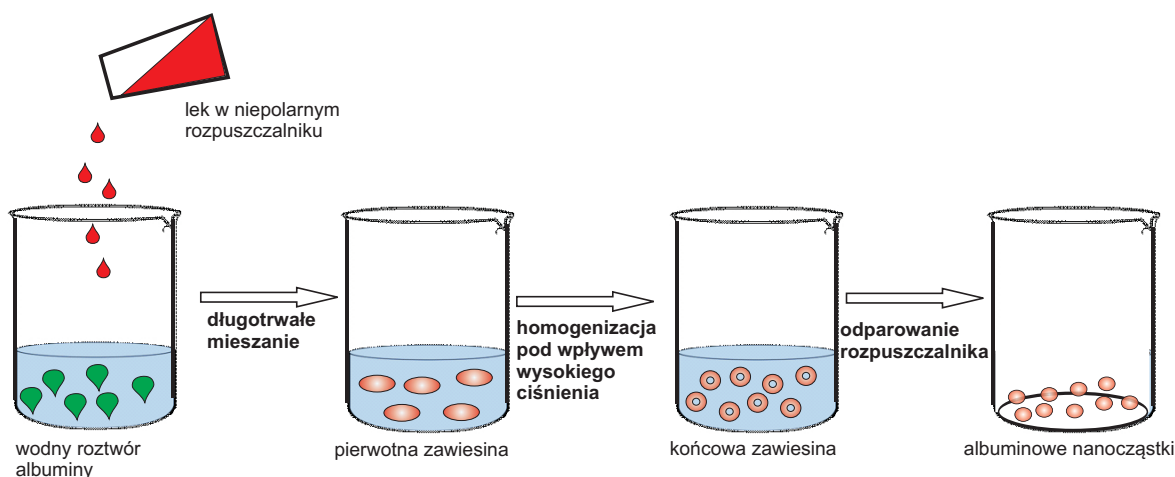
nadmiernie eksponowanymi na powierzchni komórek nowotworowych. Receptorami tych ligandów są np. receptory transferyny, kwasu foliowego czy nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF, epidermal growth factor). Drugą grupą związków wykorzystywanych do modyfikacji nanocząstek są ligandy wykazujące powinowactwo do białek nadekspresjonowanych w nabłonku naczyń krwionośnych guza, np. czynnika wzrostu komórek śródbłonka naczyniowego (VEGF, vascular endothelial growth factor),  $\alpha\beta3$  integryny, cząsteczki adhezyjnej śródbłonka naczyniowego 1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1) albo metaloproteinaz macierzy śródkomórkowej [16]. Zwiększenie transportu nanoleków do nowotworu próbuje się uzyskać wpływając na mikrośrodowisko tkanek otaczających guz. W tym celu dąży się do poprawy perfuzji w obrębie nowotworu, zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych dla nanocząstek lub do zmniejszenia gęstości komórek zrębu guza. Są to nowe strategie, oparte na wykorzystaniu cytokin i przeciwciał modulujących szlaki sygnalizacyjne w komórkach [73].

#### LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE W TECHNOLOGII NAB

Większość nanocząstek będących przedmiotem badań nad systemami transportującymi leki przeciwnowotworowe jest syntetyzowana w oparciu o albuminę ludzką (HSA, human serum albumin) lub bydlęcą (BSA, bovine serum albumin). Wybór metody produkcji nanocząstek zależy od właściwości fizyko-chemicznych terapeutycznego składnika formulacji, docelowej wielkości uzyskiwanych cząstek

oraz potencjalnego zastosowania. Do stosowanych metod produkcji należą: desolvatacja, emulsyfikacja, technologia *nab*, termiczne żelowanie oraz suszenie rozpyłowe [28, 36, 65]. Spośród nich najbardziej rozpowszechniona jest technologia *nab*, którą opracowała i opatentowała firma American Bioscience. Polega na zmieszaniu hydrofobowego leku zawieszonego w fazie olejowej z wodnym roztworem albuminy i homogenizacji powstałej mieszaniny przez przepuszczanie jej przez wąską dyszę. W takich warunkach powstają nanocząstki o średnicy 130-150 nm z zamkniętą wewnątrz porcją leku. Po odparowaniu rozpuszczalnika i liofilizacji otrzymuje się suchy preparat, doskonale rozpraszany w roztworach wodnych bez użycia dodatkowych rozpuszczalników (ryc. 2) [21].

Pierwszy lek w postaci nanocząstek związanych z albuminą, zatwierdzony przez FDA do zastosowania klinicznego – Abraxane – został wytworzony w technologii *nab* i był nim *nab*-paklitaksel. Paklitaksel należy do grupy taksanów, leków cytotoksycznych hamujących podziały mitotyczne przez łączenie się z mikrotubulami cytoszkieletu komórkowego, co zaburza funkcję wrzeciona podziałowego. Wykorzystywany jest w terapii nowotworów pierwotnie nieoperacyjnych oraz przed i po leczeniu chirurgicznym w celu wydłużenia czasu przeżycia, ograniczenia wzrostu guza po operacji i obniżenia ryzyka wystąpienia wielolekowej oporności. Mimo skuteczności, jego zastosowanie ma jednak poważne ograniczenia wynikające z silnej hydrofobowości i konieczności zastosowania emulgatorów zwiększających rozpuszczalność leku w wodzie. Dodatek polioksetylowanego oleju rycy-



**Ryc. 2.** Schemat przedstawiający kolejne etapy syntezy nanocząstek w technologii nab. Roztwór leku w rozpuszczalniku organicznym (chloroform/etanol) jest wolno wkraplany do wodnego roztworu albuminy. Ciągłe mieszanie generuje siły ścinające działające na granicy dwóch faz, powodujące emulsyfikację mieszaniny. Powstała zawiesina jest przepuszczana przez wąską dyszę i w warunkach zwiększonego ciśnienia dochodzi do rozproszenia drobin emulsji i homogenizacji. Po odparowaniu rozpuszczalnika i liofilizacji otrzymuje się nanocząstki o średnicy ok. 130 nm. Na podstawie [21] – zmodyfikowano

nowego (CrEL) zwiększa rozpuszczalność, jednak wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, przede wszystkim z nadmiernym wydzielaniem histaminy odpowiedzialnej za reakcje nadwrażliwości, do anafilaksji włącznie. Inne działania niepożądane to hiperlipidemia, nasilona agregacja erytrocytów, nieodwracalne neuropatie sensoryczne, demielinizacja i degeneracja aksonów neuronalnych oraz neutropenia [54, 70].

Produkcja paklitakselu w technologii nab pozwala uniknąć zastosowania CrEL jako solubilizatora. Abraxane to polimeryczna nanocząsteczka wielkości 130 nm bazująca na HSA i paklitakselu, który występuje w postaci niekryształicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząstki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów HSA z cytostatykiem o wielkości 10 nm. Wyeliminowanie CrEL z formułacji znosi potrzebę premedykacji steroidami i lekami przeciwhistaminowymi, umożliwia też skrócenie czasu infuzji. Wlew nab-paklitakselu trwa jedynie 30 minut, podczas gdy podanie leku w rozpuszczalniku zawierającym CrEL wymaga 3-godzinnej infuzji. Ponadto Abraxane może być podany w wyższej jednorazowej dawce (260 mg/m<sup>2</sup>) niż preparat Taxolu (175 mg/m<sup>2</sup>). Co najważniejsze, nab-paklitaksel jest pozbawiony toksyczności związanej ze stabilizatorem [4, 35]. Wskazaniem do stosowania nab-paklitakselu jest przerzutowy rak sutka u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby okazało się nieskuteczne i u których nie można zastosować standardowej terapii antracyklinami. Preparat zarejestrowany jest również do terapii skojarzonej z gemcytabiną jako leczenie pierwszego rzutu w przerzutowym gruczolakoraku trzustki. Nab-paklitaksel badany jest pod kątem wykorzystania w terapii niedrobnokomórkowego raka płuc, czerniaka, raka żołądka czy raka jajnika. Badania kohortowe toksyczno-

ści leku w niedrobnokomórkowym raku płuc wykazały, że ogólna toksyczność nab-paklitakselu jest zmniejszona w stosunku do klasycznej postaci leku. Nie jest jednak pozbawiony działań niepożądanych, najczęściej występującymi są: neutropenia, bóle mięśni i stawów, neuropatia obwodowa oraz utrata owłosienia. Rzadziej ujawniają się powikłania w postaci leukopenii, limfocytopenii oraz wysypki, zwykle o słabym nasileniu [11, 68, 69, 74].

Nadal prowadzone są badania nad ulepszaniem preparatów zawierających paklitaksel w albuminowym nośniku. Przykładem jest połączenie HSA, paklitakselu oraz zieleni indocyjaninowej w postaci wieloczynnikowego układu do celowanej terapii nowotworów (ryc. 3). Zieleni indocyjaninowa (ICG, indocyanine green) jest środkiem zatwierdzonym do obrazowania i lokalizowania zmian nowotworowych. Ponadto, barwnik wzbudzony promieniowaniem z zakresu bliskiej podczerwieni (NIR) emituje ciepło, które może uszkadzać komórki. Połączenie paklitakselu z ICG w nanocząstkach albuminowych umożliwiło stworzenie systemu terapeutyczno-diagnostycznego o synergistycznym działaniu przeciwnowotworowym, potwierdzonym w badaniach *in vivo* [12]. Konstruowane są także bardziej złożone platformy terapeutyczne, zawierające oprócz nab-paklitakselu peptydy kierujące lek do określonej tkanki, a także fotosensybilizatory, wykorzystywane do obrazowania i terapii fotodynamicznej [14].

Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad innymi lekami przeciwnowotworowymi wytwarzanymi w technologii nab. W drugiej fazie badań znajduje się nab-docetaksel, oznaczony komercyjnie jako ABI-008 (Celgene). Podobnie jak paklitaksel, substancja ta zaliczana jest do grupy taksanów. W postaci kla-

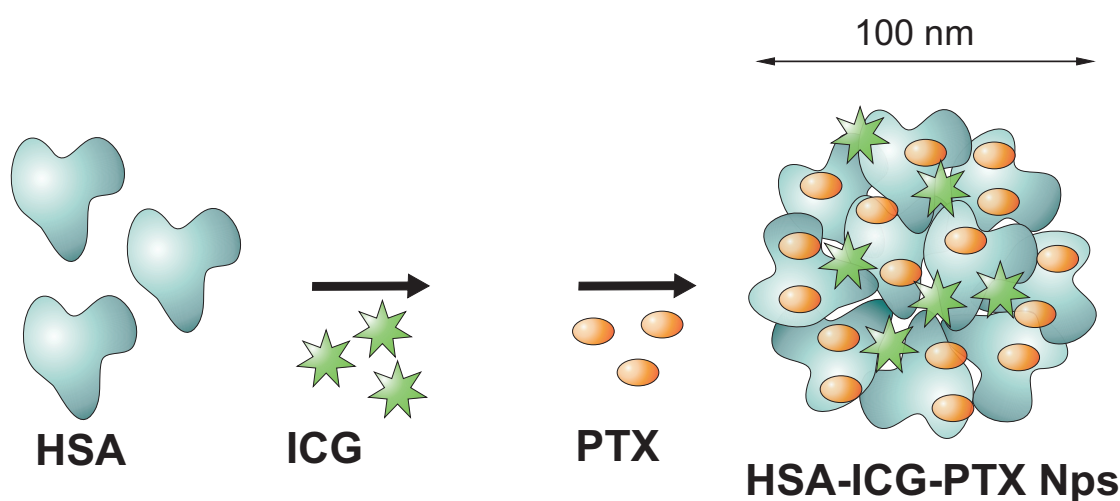
sycznej docetaksel dostępny jest na polskim rynku jako aktywny farmakologicznie składnik preparatu Taxotere. W monoterapii jest stosowany u chorych z zaawansowanym oraz przerzutowym rakiem sutka po niepowodzeniu terapii lekami alkilującymi lub antracyklinami. Najczęściej jednak docetaksel stosowany jest w terapii skojarzonej w nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca, w gruczolakoraku żołądka, w raku głowy i szyi. Podawany jest z trastuzumabem w nowotworze sutka z nadekspresją genu *HER2* oraz z glikokortykosteroidami w terapii raka stercza [26]. Klasyczny docetaksel, podobnie jak paklitaksel, jest substancją słabo rozpuszczalną w wodzie. Dlatego w preparacie Taxotere zastosowano polisorbitat 80, mający ułatwić rozpuszczenie cytostatyku w medium, którym jest mieszanina etanolu z wodą. Docetaksel w postaci nanocząstki związanej z albuminą nie wymaga dodatku solubilizatorów, a to pozwala na uniknięcie ewentualnych szkodliwych działań wynikających z zastosowania substancji pomocniczych. ABI-008 jest obecnie objęty badaniami klinicznymi do zastosowania w przerzutowym nowotworze sutka oraz raku stercza opornym na hormonoterapię. Nie oznacza to jednak, że w przyszłości nie będzie wykorzystywany w pozostałych wskazaniach klasycznego docetakselu [3, 37].

Innym badanym lekiem sporządzanym w technologii *nab*, znajdującym się w pierwszej fazie testów klinicznych, jest ABI-009 (Celgene). Jest to preparat nanocząstek albuminowych zawierających rapamycynę (syrolimus), naturalny antybiotyk z grupy makrolidów wytwarzany przez bakterie *Streptomyces higroscopicus*. Głównym zastosowaniem rapamycyny jest leczenie immunosupresyjne, ale wykazuje również właściwości przeciwnowotworowe. Mechanizm działania opiera się na hamowaniu kinazy mTOR, należącej

do nadrodziny kinaz zależnych od fosfatydyloinozolu (PI3K), których nadmierna aktywacja promuje wzrost nowotworu. Blokada kinazy mTOR zatrzymuje proliferację komórek, indukuje apoptozę, hamuje proces nowotworzenia i neoangiogenezy. Przeciwnowotworowe zastosowanie syrolimusu jest ograniczone ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie oraz małą stabilność chemiczną. Niedogodność ta nie występuje w przypadku stosowania rapamycyny jako immunosupresantu i antybiotyku, ponieważ w tym celu podaje się ją w postaci doustnej [47]. Sposobem na rozwiązanie problemu niekorzystnych właściwości fizykochemicznych rapamycyny jest produkcja preparatu przeciwnowotworowego w technologii *nab*. Taka postać umożliwia łatwe rozpuszczenie leku w roztworach wodnych oraz pozwala na zwiększenie trwałości substancji dzięki zamknięciu jej wewnątrz nanocząstki albuminowej. *Nab*-rapamycyna badana jest pod kątem zastosowania u pacjentów z zaawansowanymi, złośliwymi guzami litymi (rak niedrobnokomórkowy płuc, sutka, jajnika), opornymi na standardową terapię [1].

Trzecim z aktualnie badanych leków przygotowanych w technologii *nab* jest syntetyczny analog tiokolchicyny, występujący pod nazwami ABI-011, NBT 011 lub *nab*-IDN 5405 (Celgene). Testy kliniczne fazy I mają zbadać skuteczność tego preparatu w leczeniu chorych z guzami litymi i nowotworami układu chłonnego [42].

Wykorzystanie technologii *nab* do rozwiązania problemu rozpuszczalności sprawdza się również w przypadku lapatinibu. Jest to selektywny, niskocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej działający przez wiązanie się z receptorami *HER2* i *EGFR*. Lek jest z dobrymi rezultatami stosowany w terapii skojarzonej z kapecytabiną u pacjentów z *HER2* pozytywnym nowotworem sutka. Ze względu na ograniczoną rozpuszczalność w wodzie lapa-



**Ryc. 3.** Schemat złożonego nanonośnika na bazie ludzkiej albuminy (HSA), zawierającego chemioterapeutyk paklitaksel (PTX) oraz zieleni indocyjaninową (ICG), umożliwiającą obrazowanie leku w organizmie i wzmocnienie działania leku poprzez efekt fototermalny (uszkodzenie komórek nowotworowych pod wpływem ciepła generowanego przez barwnik wzbudzony światłem w zakresie podczerwieni). Na podstawie [12] – zmodyfikowano

tinib jest stosowany w postaci doustnych tabletek. Nie-wielka biodostępność oraz zmienna osobniczo absorpcja leku z jelit powodują konieczność przyjmowania dużej dziennej dawki. Obserwowane są często bardzo przy-kre objawy w postaci nudności, biegunki oraz odczynu skórne. Zamknięcie lapatinibu w nanokapsułkach HSA za pomocą technologii *nab* pozwoliło uzyskać preparat do zastosowania dożylnego, a badania *in vitro* i *in vivo* potwierdziły zwiększoną aktywność przeciwnowotworową nowej postaci leku (zahamowanie wzrostu guza o ponad 80% przy dawce 10 mg/kg m.c.; *i.v.*) w porów-naniu do postaci doustnej (zahamowanie wzrostu guza o prawie 60% przy dawce 100 mg/kg m.c.; *p.o*) [61].

### INNE NANOSYSTEMY ALBUMINOWE TRANSPORTUJĄCE CYTOSTATYKI

Albuminowe nanosystemy dostarczania leków są two-rzone przede wszystkim dla silnie hydrofobowych substancji terapeutycznych oraz dla cytostatyków o uogólnionym niekorzystnym działaniu na zdrowe tkanki. W pierwszym przypadku dąży się do wyeliminowania konieczności używania toksycznych rozpuszczalników przy przygotowywaniu postaci dożylnych leku. W drugim przypadku, celem jest uzyskanie sys-temu kierującego cytostatyk wybiórczo do nowotworu, najczęściej przez wzbogacenie powierzchni nanocząstek w ligandy kierujące [7]. Najwięcej prac badawczych poświęconych jest systemom dostarczania dokсорubicyny i metotreksatu. Zdolność dokсорubicyny (DOX), antybiotyku naturalnego pochodzenia z grupy antra-cyklin, do hamowania mitozy szybko proliferujących komórek spowodowała włączenie tego związku do panelu leków przeciwnowotworowych o szerokim zakre-sie zastosowania. Jednak DOX jest również toksyczna dla wielu komórek prawidłowych. Obecne na rynku prepa-raty DOX są przygotowywane w postaci układów lipo-somowych, co w pewnym stopniu pozwala ograniczyć toksyczność leku wobec zdrowych tkanek. Podejmowane są próby syntezy albuminowych nośników tego cytosta-tyku w celu zwiększenia celowanego transportu leku do obszaru nowotworzenia [38, 71]. DOX jest również składnikiem bardziej złożonych układów terapeutycz-nych, jak np. nanostruktur tlenku żelaza wzbogaco-nych powierzchniowo w cząsteczki HSA i DOX (D-HINPs, DOX-loaded HSA-coated iron oxide nanoparticles). Taka postać leku wykazywała podobną skuteczność terapeutyczną wobec przerzutowego raka sutka u myszy jak komercyjny preparat liposomowy DOX (Doxil®, John-son & Johnson, NJ, USA), a dodatkowo charakteryzowała się stopniowym uwalnianiem cytostatyku i zwiększo-nym pobieraniem przez komórki nowotworowe [48]. Wzmocnienie potencjału terapeutycznego DOX w nano-cząstkach albuminowych uzyskiwano modyfikując ich powierzchnię białkiem TRAIL (tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand) oraz transfe-ryną. Dzięki temu zaobserwowano znaczną, wybiórczą cytotoxyczność preparatu wobec komórek linii nowo-tworowych HCT 116 (rak okrężnicy), MCF-7 (rak sutka) i CAPAN-1 (rak trzustki) [6].

Metotreksat (MTX) to lek o właściwościach immuno-supresyjnych i przeciwnowotworowych, często stoso-wany w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów oraz z innymi substancjami w leczeniu chorych z nowotwo-rami złośliwymi i ostrych białaczek. Połączenie HSA z MTX otrzymuje się przez sieciowanie albuminy techniką odwróconej mikroemulsyfikacji w obecności aldehydu glutarowego. Nanocząstki MTX-HSA w badaniach *in vitro* wykazywały zadowalającą cytotoxyczność, ale ich trans-port do komórek linii nowotworowych miał charakter wyłącznie pasywny [49]. Swoiste kierowanie, wykorzystu-jące receptory obecne na powierzchni komórki nowotwo-rowej, znacznie zwiększało dostarczenie leku do miejsca działania. Przykładowo nanocząstki MTX-HSA z biotyną skutecznie hamowały wzrost nowotworu sutka z nade-kspresją receptora witaminy H, a skoniugowanie nano-cząstek HSA-MTX z trastuzumabem zwiększało absorpcję i cytotoxyczność wobec komórek nowotworu sutka z eks-presją HER2 w porównaniu z nanocząstkami nieskoniugo-wanymi i z wolnym MTX [55, 56].

Kolejnym hydrofobowym związkiem opracowanym w nanotechnologii jest etopozyd, lek cytostatyczny stosowany w nowotworach płuc, jajników oraz jąder. Komercyjne preparaty etopozydu są wzbogacone w ten-zydy lub pochodne alkoholi, zwiększające rozpuszczal-ność leku, lecz także odpowiedzialne za wiele działań niepożądanych. Jednocześnie sam lek może działać tok-sycznie na szpik, szczególnie przy dłuższym stosowaniu i konieczności zwiększania dawek w odpowiedzi na leko-oporność. Do syntezy nanocząstek etopozyd-albumina wołowa (EPEG-BSA) wykorzystano wysokociśnieniową homogenizację w połączeniu z wytrącaniem z roztworu. Profil farmakokinetyczny i skutek po podaniu dożylnym uzyskanej zawiesiny nanocząstek badano na modelu zwierzęcym, porównując z klasycznym roztworem eto-pozydu w rozpuszczalniku. Zaobserwowano zwiększoną koncentrację leku podanego w postaci nanocząstek w tkankach, takich jak płuca i wątroba, a zmniejszoną w sercu i nerkach. Jednocześnie podanie określonej dawki etopozydu w nanozawiesinie znacznie obniżało toksyczność wobec komórek szpiku [64].

### TRANSPORT MATERIAŁU GENETYCZNEGO

Polimery albuminowe dzięki biokompatybilności mogą służyć jako systemy dostarczania szeroko pojętego mate-riału genetycznego: antysensownych oligonukleotydów (ASO), małych interferujących RNA (siRNA), fragmentów DNA oraz całych genów. Niestety, ujemnie naładowana powierzchnia cząsteczki albuminy lub jej postaci polime-rycznych, aby wydajnie wiązać odpowiednią ilość rów-nież ujemnie naładowanych kwasów nukleinowych, musi być najpierw zmodyfikowana. Dlatego najczęściej do ich transportu konstruuje się nanoukłady lipidowe, wzboga-cane powierzchniowo w cząsteczki albuminy. Taki płaszcz białkowy zmniejsza oddziaływanie nanocząstek z opso-ninami i nasila pobieranie kwasu nukleinowego przez komórki [33, 34]. Ładunek powierzchniowy nanocząstek albuminowych można zmienić przez sprzężanie z etyle-

nodiaminą. Otrzymane w ten sposób kationowe cząsteczki BSA były wykorzystane do syntezy nanonośników zawierających siRNA swoiste wobec genu *Bcl-2*. Ich zdolność do gromadzenia się w obszarze nowotworzenia i dokomórkowego transportu siRNA potwierdzono w badaniach na komórkach przerzutowego raka płuc. U zwierząt doświadczalnych z wszczepionymi komórkami guza zaobserwowano wyciszenie genu docelowego, skutkujące nasileniem apoptozy transformowanych komórek i zahamowaniem wzrostu nowotworu [25]. Innym przykładem modyfikacji nanocząstek albuminowych w kierunku efektywnego transportu kwasów nukleinowych są kompleksy nanopreczyków złota i BSA, zawierające siRNA swoiste wobec genu *Bcl-2*, stworzone w celu uzyskania synergistycznego działania przeciwnowotworowego wynikającego z hamowania onkogenu i efektu fototermicznego. Cały układ został opłaszczony PEG i związany z przeciwciałami anti-HER2. Wykazano, że takie nanokompleksy były intensywnie pobierane przez komórki nowotworowe sutka z nadekspresją HER2 i ulegały w cytoplazmie proteolizie z uwolnieniem siRNA. Poza tym, w komórkach indukowana była ablacja termiczna po naświetleniu laserem, co powodowało ponad 80% śmiertelność komórek nowotworowych [15]. W innych badaniach, dzięki PEG-lacji, uzyskano kationowe nanocząstki albuminowe, które wykorzystano do domózgowego transportu plazmidowego DNA kodującego proapoptotyczny ligand TRAIL, zwany też ligandem Apo-2 (Apo2L). Po dożylnym podaniu u myszy zaobserwowano przenikanie nanocząstek przez barierę krew-mózg drogą transcytozy i gromadzenie się w komórkach glejaka. Plazmidowy DNA był uwalniany wewnątrz komórek i przemieszczany do jądra, gdzie dochodziło do jego ekspresji i indukcji apoptozy. Zahamowanie wzrostu glejaka potwierdziło dużą skuteczność tego typu układów transportujących w terapii genowej nowotworów OUN [43].

Problem elektroujemności powierzchni nanocząstek albuminowych zwykle nie dotyczy transportu antysensownych oligonukleotydów (ASO). Są to krótkołańcuchowe fragmenty kwasów nukleotydowych, wykorzystywane do wyciszania genów związanych z transformacją nowotworową i wzrostem guza. Tworzenie nanokompleksów HSA-ASO jest stosunkowo proste i bardzo wydajne, o ile unika się użycia czynników dezaktywujących ASO (np. aldehydu glutarowego). Przykładem układu transportującego ASO są nanocząstki uzyskane przez termiczne sieciowanie HSA z antysensownymi oligonukleotydami przeciwko kinazie Plk1 (polo-like kinase 1) [52]. Bardziej rozbudowany, składający się z kilku komponentów system został stworzony do dostarczania antysensownego oligonukleotydu przeciw Akt1, serynowo-treoninowej kinazie odpowiedzialnej m.in. za regulację wzrostu nowotworu i angiogenezę. Synteza nanocząstek obejmowała najpierw tworzenie lipidowych miceli zawierających wbudowany chemicznie kwas foliowy, a następnie łączenie ich z kationową albuminą w nanokompleksy w środowisku 40% etanolu i przy ciągłym mieszaniu. Takie nanokompleksy wydajnie wiązały kwas nukleinowy za pomocą oddziaływań elektrostatycznych. Skuteczność dostarczania ASO do

komórek nowotworowych potwierdzono w badaniach *in vitro* na linii komórkowej z nadekspresją receptorów folianowych, wywodzącej się z komórek HeLa, w których po inkubacji z nanocząstkami zaobserwowano istotne obniżenie mRNA Akt1. Badania działania terapeutycznego przeprowadzone na mysim modelu ludzkiego nowotworu potwierdziły zdolność skonstruowanych nanokompleksów do zahamowania wzrostu guza [39].

## ALBUMINA JAKO NOŚNIK DO OBRAZOWANIA TKANEK I TERAPII FOTODYNAMICZNEJ

Obrazowanie zmian nowotworowych w organizmie jest istotnym narzędziem wykorzystywanym w onkologii, pozwalającym na etapie diagnostyki potwierdzić obecność nowotworu, jego lokalizację, a nierzadko też jego fenotyp i stopień zaawansowania. Na etapie leczenia umożliwia to również monitorowanie i ocenę skuteczności terapii. Albumina, będąc białkiem endogennym, jest obojętna dla komórek żernych układu siateczkowo-śródbłonkowego i jako taka wydaje się doskonałą matrycą do transportu związków wykorzystywanych w obrazowaniu i fotouczulaniu tkanek nowotworowych. Albuminowe systemy transportujące mogą mieć postać makroagregatów lub nanocząstek. Te pierwsze tworzą się dzięki naturalnej zdolności wiązania jonów metali przez cząsteczki albuminy z udziałem oddziaływań elektrostatycznych i sił van der Waalsa. HSA zawiera cztery częściowo selektywne miejsca wiązania dla metali, przy czym najsilniej wiążą metale fragment N-końcowy oraz wolna cysteina w położeniu 34 (Cys34). Zajęcie tych miejsc przez jony metali na trzecim stopniu utlenienia generuje spontaniczną agregację albuminy w kilkunastocząsteczkowe kompleksy [10, 45]. Najwięcej badań poświęcono kompleksom albuminowym z radionuklidami: technetem 99 i indem 111, stosowanym do obrazowania płuc i zmian w przewodzie pokarmowym oraz do wykrywania zajętych węzłów wartowniczych. Najbardziej popularne preparaty to Nanocoll, w którym średnia wielkość agregatów albuminowych to 30-80 nm, oraz Albures, o rozmiarach cząstek 200-1000 nm [19, 40].

Obrazowanie z użyciem agregatów albuminy znakowanych <sup>99m</sup>Tc próbuje się wykorzystać nie tylko do diagnostyki, ale również do poprawy precyzji leczenia chirurgicznego pierwotnych zmian nowotworowych oraz węzłów wartowniczych objętych przerzutami. Dlatego też wprowadza się modyfikację cząsteczek przez przyłączenie do nich zieleni indocyjaninowej. W ten sposób uzyskano hybrydowy środek kontrastujący ICG-<sup>99m</sup>Tc-Nanocoll o właściwościach nie tylko radioaktywnych, ale także fluorescencyjnych. Dodatek ICG umożliwia uzyskanie obrazu z kamery  $\gamma$ , SPECT/CT oraz innych kamer wykrywających fluorescencję. ICG-<sup>99m</sup>Tc-Nanocoll został z powodzeniem zastosowany u pacjentów z rakiem stercza o zwiększonym ryzyku przerzutów do węzłów chłonnych [59].

Fototerapia, obejmująca terapię fotodynamiczną (PDT, photodynamic therapy) i terapię termiczną (PTT, photothermal therapy) jest metodą niszczenia zmian nowo-



tworowych opartą na działaniu związków wrażliwych na światło, wykorzystującą techniki stosowane w tomografii komputerowej (TK), pozytronowej tomografii emisyjnej (PET), magnetycznym rezonansie jądrowym (MR), obrazowaniu ultrasonograficznym i fotoakustycznym. Związki fotouczulające są wychwytywane przez guz, gdzie po stymulacji promieniowaniem o określonej długości fal generują wolne rodniki uszkadzające jego tkankę i indukują apoptozę. Albumina zastosowana jako nośnik fotouczulaczy poprawia ich farmakokinetykę i zwiększa wychwyt w komórkach nowotworowych. W wyniku lokalnej hipertermii charakteryzującej zmianę nowotworową, nanocząstki łatwiej gromadzą się w obszarze guza i po aktywacji światłem generują więcej reaktywnych form tlenu (RFT), zwiększając skuteczność terapii fotodynamicznej. Związki fotouczulające mogą być w prosty sposób wprowadzane do nanostruktur albuminowych z wykorzystaniem wewnętrznych mostków disiarczkowych oraz oddziaływań hydrofobowych w cząsteczkach białka. Fotouczulacze najczęściej charakteryzują się wewnętrzną fluorescencją i właściwościami fotoakustycznymi, co umożliwia ich wielokierunkowy monitoring w organizmie za pomocą NIFR, MR lub tomografii fotoakustycznej. Badania nanocząstek albuminowych załadunkowych fotouczulaczami, takimi jak feoforbid, hematoporfiryna czy pochodne  $\beta$ -karboliny wykazały poprawę toksyczności wobec nowotworów przy zminimalizowaniu ogólnych działań niepożądanych w porównaniu do wolnych związków [2, 33, 40].

Obecnie najwięcej badań jest poświęconych syntezie złożonych układów diagnostyczno-leczniczych, zawierających jednocześnie składnik pozwalający zobrazować obszar guza i czynnik terapeutyczny, np. związek aktywowany przez światło. Takie wieloskładnikowe układy zapewnią nie tylko ukierunkowane leczenie, ale również umożliwią sterowanie terapią. Przykładem mogą być albuminowe nanokompleksy związków fotouczulających z barwnikami o absorpcji w bliskiej podczerwieni, tworzących układ umożliwiający rezonansowe przeniesienie energii w oparciu o mechanizm Förstera. W stanie wzbudzenia energia wewnętrzna takiego układu jest przenoszona z fotouczulacza na barwnik. Dopiero pod wpływem bliskiej podczerwieni barwnik „oddaje” pobraną energię do fotouczulacza, wzbudzając jego fluorescencję i następnie tworzenie reaktywnych form tlenu. W ten sposób fluorescencja pozwala śledzić dystrybucję leku w organizmie i aktywować go za pomocą podczerwieni dopiero po dotarciu do tkanki nowotworowej. Dzięki takiemu sterowaniu aktywnością środków do terapii fotodynamicznej można osiągnąć zahamowanie wzrostu nowotworu przy jednoczesnym ograniczeniu niepożądanych reakcji skórnych, często obserwowanych przy klasycznej fototerapii [13, 51, 76].

## KIERUNKI ROZWOJU I PRZYSZŁOŚĆ NANOSYSTEMÓW ALBUMINOWYCH

Ze względu na korzystne właściwości farmakologiczne, nanosystemy dostarczania leków oparte na albuminie

są obecnie intensywnie badane pod kątem wykorzystania jako nośniki dla wielu substancji leczniczych. Niektóre z tych substancji podlegają już ocenie w badaniach przedklinicznych, a w przypadku kilku z nich rozpoczęto fazę badań klinicznych [8, 20, 33]. Przykłady wraz z krótką charakterystyką przedstawiono w tabeli 2.

Przyszłość nanomedycyny, w tym systemów opartych na albuminie, jest związana z teranostyką, czyli połączeniem terapii z diagnostyką i oceną skuteczności leczenia. Służące temu formułacje będą spełniały zarówno funkcję leku, jak i instrumentu do obrazowania jego działania w organizmie. Nanocząstki teranostyczne konstruowane są jako wzbogacone izotopami aglomeraty cytostatyków z nośnikiem. Obrazowanie np. techniką jądrowego rezonansu magnetycznego umożliwia monitorowanie działania tych cząstek w organizmie. Śledząc przyżyciowo drogę teranostycznych nanocząstek można się dowiedzieć czy lek został wchłonięty przez komórki nowotworowe. Obiecującymi strukturami tego typu mogą być aglomeraty złota i albuminy w postaci nanoklastrów, które można formować w nanocząstki załadowane cytostatykiem, np. doksorubicyną. Opracowane według powyższej formuły nanocząstki Au-BSA z DOX, badane na linii komórkowej raka szyjki macicy HeLa, były pobierane przez komórki, a ich zawartość trafiała do jądra komórkowego. Stwierdzono to na podstawie obrazowania w dwufotonowej mikroskopii konfokalnej. Pochodząca od aglomeratów luminescencja pozwalała śledzić losy nanocząstek, natomiast fluorescencja DOX umożliwiła kontrolowanie uwalniania leku wewnątrz komórek. Co więcej, zakres fal wzbudzenia i emisji dla badanych nanocząstek zawierał się w obszarze bliskiej podczerwieni (650-900 nm), bezpiecznej dla człowieka [29]. W innych badaniach nanocząstki aglomeratów złota i albuminy koniugowano z pochodną cisplatyny oraz kwasem foliowym w celu uzyskania zintegrowanego systemu teranostycznego do celowanej diagnostyki i chemioterapii raka sutka. Sprzęgnięcie kwasu foliowego znacząco poprawiło dokomórkowy transport leku i skuteczność cytotoksyczną wobec komórek linii 4T1, a w badaniach u myszy z wszczepionym nowotworem sutka zaobserwowano zahamowanie wzrostu guza i tworzenia przerzutów do płuc. Nanocząstki można było monitorować za pomocą nieinwazyjnej metody obrazowania przyżyciowego z wykorzystaniem NIR [77]. W przypadku albuminowych nanokompleksów z cząsteczkami nieorganicznymi bez wewnętrznej fluorescencji, pożądane cechy cząstek teranostycznych uzyskuje się przez ich powierzchniową modyfikację. Agregacja ferromagnetycznego metalu gadolinu (Gd) z albuminą powoduje powstanie nanocząstek idealnych do obrazowania zmian nowotworowych techniką MR [63]. Modyfikacja powierzchni takich nanocząstek przez przyłączenie cyjaninowych barwników po naświetleniu daje dodatkowo efekt termiczny i fotoakustyczny. Zaprojektowane według tego schematu nanocząstki charakteryzowały się zwiększoną akumulacją w obszarze nowotworu, powodując niszczenie guza po naświetleniu (efekt fototermalny). Oprócz tego, obec-

**Tabela 2.** Przykłady albuminowych nanosystemów transportujących leki w fazie badań przedklinicznych

Nanosystem	Cel syntezy	Metoda syntezy	Wyniki badań
Nanocząstki BSA z amfoterycyną B	Stworzenie układu o przedłużonym uwalnianiu celem zmniejszenia toksyczności amfoterycyny B – leku przeciwgrzybiczego o szerokim profilu działania stosowanego w grzybicach układowych	Metoda desolwatacji pozwoliła uzyskać nanocząstki o średnicy 150 nm, charakteryzujące się ponad 80% wydajnością zamykania leku	Przedłużone uwalnianie leku z nanocząstek zapewniło skuteczność biobójczą wobec chorobotwórczych szczepów drożdżaków, przy zminimalizowaniu działania hemolitycznego w porównaniu z nanokapsułkami bez czynnika kierującego i wolnym inhibitorem [9]
Nanocząstki HSA z worykonazolem	Opracowanie formułacji dla leku przeciwgrzybiczego bez dodatku solubilizatora – sulfobutylowego eteru sodowego betacyklodekstryny, przeciwwskazanego u pacjentów z niewydolnością nerek	Dzięki technologii nab otrzymano nanocząstki o średnicy ok. 80 nm z ponad 70% pojemnością zamykania leku	W badaniach <i>in vitro</i> nanocząstki charakteryzowały się zwiększoną rozpuszczalnością w porównaniu do wolnego leku. Dodatkowo, stopniowo uwalniały swoją zawartość w czasie, co może przedłużyć się na przedłużone działanie worykonazolu w organizmie [22]
Nanocząstki HSA z rywastygminą	Uzyskanie układu o przedłużonym uwalnianiu zawierającego rywastygminę – inhibitor cholinesterazy stosowany w chorobie Alzheimera, charakteryzujący się krótkim okresem półtrwania	Nanocząstki syntezowano techniką desolwatacji i sieciowania glutaraldehydem, a następnie powleczono polisorbatem 80	Uzyskane nanocząstki o średnicy ok. 84 nm i wysokiej zdolności zamykania leku (ponad 80%) miały bardzo korzystny, kilkunastogodzinny profil uwalniania leku <i>in vitro</i> . Układ w przyszłości może być wykorzystany do domózgowego transportu rywastygminy [5]
Nanocząstki lipidowo-albuminowe z docetaksalem	Stworzenie leku o dobrej rozpuszczalności i niskiej toksyczności do leczenia glejaków, pozbawionego dodatku szkodliwych związków o charakterze solubilizatorów	Koniugaty albuminy z docetaksalem rozpraszano w lecytynie żółtek jaj kurzych	Nanocząstki (średnica 110 nm) charakteryzowały się doskonałą rozpuszczalnością i stabilnością w środowisku wodnym. W badaniach <i>in vitro</i> hamowały wzrost komórek nowotworowych, a u myszy z wszczepionym glejakiem zmniejszały rozmiar guza poprzez indukcję apoptozy, co przekładało się na wydłużenie średniej przeżycia w porównaniu do zwierząt leczonych klasycznym preparatem Taxotere [23]
Nanocząstki BSA z 10-hidroksykamptotecyną (HCPT)	Zwiększenie skuteczności i ukierunkowanie działania HCPT, cytostatyku o charakterze inhibitora topoizomerazy	Po sprzęgnięciu BSA z gliceryzyną (związkiem wykazującym tropizm wątrobowy) i dodaniu HCPT uzyskiwano nanocząstki techniką emulsyfikacji w podwyższonym ciśnieniu	Farmakokinetyka HCPT w stworzonym układzie transportującym była korzystniejsza w porównaniu do wolnego leku. W badaniach na liniach komórkowych raka wątrobowokomórkowego zaobserwowano wzmożone pobieranie nanokapsulek przez komórki i silniejszy efekt antyproliferacyjny w porównaniu z nanokapsułkami bez czynnika kierunkowego i wolnego inhibitora. Badania dystrybucji na szczurach po podaniu dożylnym wykazały znaczną akumulację leku w wątrobie [78]
Nanocząstki HSA-DOX z TRAIL	Stworzenie synergistycznego układu zawierającego doksorubicynę i TRAIL – białkowy ligand indukujący apoptozę komórek – celem zwiększenia skuteczności leczenia raka okrężnicy	Nanocząstki syntezowano w technologii nab	Formulacja zawierająca 1% TRAIL charakteryzowała się największą cytotoksycznością wobec linii komórkowej HCT116, a w dalszych badaniach z użyciem mysiego modelu nowotworu okrężnicy zaobserwowano doskonałą przenikalność do tkanek guza oraz znaczące zmniejszenie masy nowotworu w wyniku uzyskanego synergizmu cytotoksycznego DOX i TRAIL [58]
Nanocząstki BSA z efawirenzem	Poprawa farmakokinetyki i dystrybucji narządowej leku przeciwwirusowego stosowanego do hamowania replikacji wirusa HIV	Nanocząstki wyprodukowano metodą desolwatacji i powleczono polisorbatem 80	Uzyskano nanocząstki charakteryzujące się <i>in vitro</i> dwufazowym modelem uwalniania leku. W badaniach biodystrybucji nanocząstek u szczurów obserwowano kilkakrotnie większą akumulację leku w różnych narządach w porównaniu do wolnego leku [27]
Nanoagregaty BSA z meloksikamem w postaci żelu	Wydłużenie działania leków ocznych stosowanych konwencjonalnie w postaci kropli i zmniejszenie ich drażniącego działania	Nanokryształy meloksikamu powleczono BSA zostały wprowadzone do polimerowej matrycy żelowej używanej do produkcji soczewek kontaktowych	Lek był uwalniany z soczewek przez około 5 dni w sposób zależny od grubości warstwy żelowej. Najlepsze rezultaty odnotowano dla soczewek o grubości 0,4 mm. Jednocześnie zaobserwowano zmniejszenie podrażnienia oka po zastosowaniu opracowanych soczewek z meloksikamem w porównaniu do meloksikamu w postaci kropli [75]

Nanosystem	Cel syntezy	Metoda syntezy	Wyniki badań
Nanocząstki BSA zawierające takrynę	Stworzenie formuacji do donosowego podawania takryny – inhibitora acetylocholinesterazy stosowanego w chorobie Alzheimera – celem zwiększenia dostarczania leku do OUN i zmniejszenia jego hepatotoksyczności	Nanocząstki BSA wytworzono metodą koacerwacji i termicznego sieciowania, a następnie zmodyfikowano pochodną $\beta$ -cyklodekstryny	Badania <i>in vitro</i> wykazały zwiększoną rozpuszczalność leku w postaci nanocząstek oraz ich doskonałe przyklejanie do nabłonka śluzówki. W badaniach <i>ex vivo</i> zaobserwowano intensywne pobieranie nanocząstek przez komórki śluzówki owiec i wtórne uwalnianie aktywnej substancji w cytoplazmie [44]
Nanocząstki albuminowe z gabapentyną	Poprawa efektywności przeciwpadaczkowego leczenia gabapentyną	Nanocząstki syntezowano metodą koacerwacji sterowaną zmianami pH i powleczono polisorbatem 80	Po dożylnym podaniu szczurom nanocząstek opłaszczonych polisorbatem 80, nieopłaszczonych nanocząstek oraz wolnego leku zaobserwowano ponad trzykrotnie większą kumulację leku w mózgu w przypadku pierwszego preparatu w porównaniu do wolnej gabapentyny. Dodatkowo gabapentyna uwalniana z nanocząstek wykazywała u zwierząt szybsze i bardziej nasilone działanie przeciwdrgawkowe niż klasyczny preparat [67]
Nanocząstki HSA z takrolimusem	Zwiększenie dostarczania leku do stawów objętych zmianami reumatoidalnymi i zwiększenie efektywności leczenia	Do syntezy wykorzystano technologię nab	Lek w postaci nanocząstek charakteryzował się doskonałą rozpuszczalnością. Badania <i>in vitro</i> na splenocytach izolowanych ze śledziony myszy po indukcji CIA wykazały działanie antyproliferacyjne wobec aktywowanych limfocytów T. Dodatkowo, nanocząstki z takrolimusem podane dożylnie silniej hamowały stan zapalny stawów u myszy z CIA w porównaniu z wolnym lekiem [57]

ność jonów Gd umożliwiła zastosowanie skojarzonej terapii fotodynamicznej i jednoczesnego monitorowania nanocząstek w organizmie metodami obrazowania przyżyciowego (MRI/NIRF) [66].

Podejmowane są również próby syntezy aglomeratów metali o właściwościach fotosensybilizatorów na albuminowej matrycy celem uzyskania narzędzi do fotodynamicznej terapii nowotworów [62]. Przykładem mogą być nanostruktury albuminowe z jonami srebra, które po naświetleniu generują duże ilości tlenu singletowego i dzięki biokompatybilności oraz wewnętrznej fluorescencji umożliwiającą przyżyciowy monitoring absorpcji leku w tkance nowotworowej [72]. Najbardziej obiecujące są jednak albuminowe nanocząstki do terapii łączonej, załadowane chemioterapeutykami i tzw. czynnikiem wyzwalamym, umożliwiającym uwolnienie leku dopiero w określonym miejscu organizmu lub w określonych warunkach, np. pod wpływem zmiany pH, statusu red-ox czy po napromieniowaniu światłem [2].

## PODSUMOWANIE

Zastosowanie nanosystemów leczniczych opartych na albuminie w medycynie to szansa na poprawę właściwości wielu obecnie stosowanych leków. Intensywnie prowadzone badania i obiecujące wyniki ich praktycznego wykorzystania sugerują, że mogą stanowić rozwiązanie wielu problemów terapeutycznych, związanych zarówno z niekorzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi, jak i dużą toksycznością. Aplikacja

leku w postaci nanocząstek umożliwia wykorzystanie specyficznego mechanizmu pobierania molekuł przez komórki, dzięki czemu działanie leku ogranicza się do wybranych komórek, a nawet do odpowiednich kompartmentów komórkowych. Połączenie z albuminą znacząco zwiększa wychwyty substancji leczniczej przez tkanki objęte procesem nowotworowym lub stanem zapalnym. Stąd też jednym z najintensywniej rozwijających się kierunków badań jest wykorzystanie nanosystemów opartych na albuminie w produkcji leków przeciwnowotworowych i diagnostycznych środków do obrazowania tkanek guza. W tej technologii udało się opracować formuły zawierające m.in. paklitaksel, docetaksel, rapamycynę, tanespimycynę, 5-fluorouracyl i doksorubicynę. Podobne badania prowadzone są nad związkami o działaniu przeciwwzapalnym i immunomodulującym z możliwością zastosowania m.in. w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i innych schorzeń z autoagresji. Niektóre preparaty, dzięki zamknięciu wewnątrz albuminowej nanocząstki, zyskują większą trwałość i ochronę przed enzymatycznym rozkładem, np. antysensowne nukleotydy, a także lepsze przenikanie do miejsca działania. Zebrane dane literaturowe dotyczące albuminowych nanosystemów transportujących leki wskazują, że jest to bardzo prężnie rozwijająca się gałąź medycyny. Preparaty produkowane w tej technologii objęte są obecnie badaniami przedklinicznymi i klinicznymi. Wykorzystanie i upowszechnienie ich w praktyce klinicznej wydaje się kwestią niedługiego czasu.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Abu-Khalaf M.M., Baumgart M.A., Gettinger S.N., Doddamani I., Tuck D.P., Hou S., Chen N., Sullivan C., Lezon-Geyda K., Zelterman D., Hatzis C., Deshpande H., Digiovanna M.P., Azodi M., Schwartz P.E., Harris L.N.: Phase 1b study of the mammalian target of rapamycin inhibitor sirolimus in combination with nanoparticle albumin-bound paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer*, 2015; 121: 1817-1826
- [2] An F.F., Zhang X.H.: Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery. *Teranostics*, 2017; 7: 3667-3689
- [3] Anselmo A.C., Mitragotri S.: Nanoparticles in the clinic. *Bioeng. Transl. Med.*, 2016; 1: 10-29
- [4] Arpino G., Marmé F., Cortés J., Ricevuto E., Leonard R. Llombart-Cussac A.: Tailoring the dosing schedule of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer according to patient and disease characteristics: Recommendations from a panel of experts. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2016; 99: 81-90
- [5] Avachat A.M., Oswal Y.M., Gujar K.N., Shah R.D.: Preparation and characterization of rivastigmine loaded human serum albumin (HSA) nanoparticles. *Curr. Drug Deliv.*, 2014; 11: 359-370
- [6] Bae S., Ma K., Kim T.H., Lee E.S., Oh K.T., Park E.S., Lee K.C., Youn Y.S.: Doxorubicin-loaded human serum albumin nanoparticles surface-modified with TNF-related apoptosis-inducing ligand and transferrin for targeting multiple tumor types. *Biomaterials*, 2012; 33: 1536-1546
- [7] Bertrand N., Wu J., Xu X., Kamaly N., Farokhzad O.C.: Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2014; 66: 2-25
- [8] Bhushan B., Khanadeev V., Khlebtsov B., Khlebtsov N., Gopinath P.: Impact of albumin based approaches in nanomedicine: Imaging, targeting and drug delivery. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2017; 246: 13-39
- [9] Casa D.M., Karam T.K., Alves Ade C., Zgoda A.A., Khalil N.M., Marinades R.M.: Bovine serum nanoparticles containing amphotericin B: characterization, cytotoxicity and in vitro antifungal evaluation. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2015; 15: 10183-10188
- [10] Chanphai P., Kreplak L., Tajmir-Riahi H.A.: Al cation induces aggregation of serum proteins. *J Pharm. Biomed. Anal.*, 2017; 141: 234-240
- [11] Chen H., Huang S., Wang S., Zheng X., Lin J., Li P., Lin L.: Nab-paclitaxel (abraxane)-based chemotherapy to treat elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a single centre, randomized and open-label clinical trial. *Chin. J. Cancer Res.*, 2015; 27: 190-196
- [12] Chen Q., Liang C., Wang C., Liu Z.: An imagable and photothermal "Abraxane-like" nanodrug for combination cancer therapy to treat subcutaneous and metastatic breast tumors. *Adv. Mater.*, 2015; 27: 903-910
- [13] Chen Q., Liang C., Wang X., He J., Li Y., Liu Z.: An albumin-based theranostic nano-agent for dual-modal imaging guided photothermal therapy to inhibit lymphatic metastasis of cancer post surgery. *Biomaterials*, 2014; 35: 9355-9362
- [14] Chen Q., Wang X., Wang C., Feng L., Li Y., Liu Z.: Drug-induced self-assembly of modified albumins as nano-theranostics for tumor-targeted combination therapy. *ACS Nano*, 2015; 9: 5223-5233
- [15] Choi J.H., Hwang H.J., Shin S.W., Choi J.W., Um S.H., Oh B.K.: A novel albumin nanocomplex containing both small interfering RNA and gold nanorods for synergetic anticancer therapy. *Nanoscale*, 2015; 7: 9229-9237
- [16] Danhier F.: To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? *J. Control. Release*, 2016; 244: 108-121
- [17] Desai N., Trieu V., Damascelli B., Soon-Shiong P.: SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients. *Transl. Oncol.*, 2009; 2: 59-64
- [18] Duan X., Li Y.: Physicochemical characteristics of nanoparticles affect circulation, biodistribution, cellular internalization, and trafficking. *Small*, 2013; 9: 1521-1532
- [19] Elsadek B., Kratz F.: Impact of albumin on drug delivery – new applications on the horizon. *J. Control. Release*, 2012; 157: 4-28
- [20] Elzoghby A.O., Elgohary M.M., Kamel N.M.: Implications of protein – and peptide-based nanoparticles as potential vehicles for anticancer drugs. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 2015; 98: 169-221
- [21] Elzoghby A.O., Samy W.M., Elgindy N.A.: Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. *J. Control. Release*, 2012; 157: 168-182
- [22] Füredi P., Kovács K., Ludányi K., Antal I., Klebovich I.: Development and characterization of voriconazole loaded nanoparticles for parenteral delivery. *Int. J. Pharm.*, 2016; 510: 159-163
- [23] Gao H., Cao S., Yang Z., Zhang S., Zhang Q., Jiang X.: Preparation, characterization and anti-glioma effects of docetaxel-incorporated albumin-lipid nanoparticles. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2015; 11: 2137-2147
- [24] Greish K.: Enhanced permeability and retention (EPR) effect for anticancer nanomedicine drug targeting. *W: Cancer Nanotechnology*, red. S. Grobmyer, B. Moudgil. Humana Press, New York 2010, 624-625
- [25] Han J., Wang Q., Zhang Z., Gong T., Sun X.: Cationic bovine serum albumin based self-assembled nanoparticles as siRNA delivery vector for treating lung metastatic cancer. *Small*, 2014; 10: 524-535
- [26] Hong W.K.: The current status of docetaxel in solid tumors. *An M. D. Anderson Cancer Center Review. Oncology*, 2002; 16: 9-15
- [27] Jenita J.L., Chocalingam V., Wilson B.: Albumin nanoparticles coated with polysorbate 80 as a novel drug carrier for the delivery of antiretroviral drug – efavirenz. *Int. J. Pharm. Investig.*, 2014; 4: 142-148
- [28] Karimi M., Bahrami S., Ravari S.B., Zangabad P.S., Mirshekari H., Bozorgomid M., Shahreza S., Sori M., Hamblin M.R.: Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2016; 13: 1609-1623
- [29] Khandelia R., Bhandari S., Pan U.N., Ghosh S.S., Chattopadhyay A.: Gold nanocluster embedded albumin nanoparticles for two-photon imaging of cancer cells accompanying drug delivery. *Small*, 2015; 11: 4075-4081
- [30] Kouchakzadeh H., Safavi M.S., Shojaosadati S.A.: Efficient delivery of therapeutic agents by using targeted albumin nanoparticles. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 2015; 98: 121-143
- [31] Kratz F.: A clinical update of using albumin as a drug vehicle – a commentary. *J. Control. Release*, 2014; 190: 331-336
- [32] Kratz F.: Albumin as a drug carrier: Design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. *J. Control. Release*, 2008; 132: 171-183
- [33] Kudarha R.R., Sawant K.K.: Albumin based versatile multifunctional nanocarriers for cancer therapy: Fabrication, surface modification, multimodal therapeutics and imaging approaches. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2017; 81: 607-626
- [34] Kummitha C.M., Malamas A.S., Lu Z.R.: Albumin pre-coating enhances intracellular siRNA delivery of multifunctional amphiphile/siRNA nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*, 2012; 7: 5205-5214
- [35] Kundranda M.N., Niu J.: Albumin-bound paclitaxel in solid tumors: clinical development and future directions. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2015; 9: 3767-3777
- [36] Langer K., Balthasar S., Vogel V., Dinauer N., von Briesen H., Schubert D.: Optimization of the preparation process for human serum albumin (HSA) nanoparticles. *Int. J. Pharm.*, 2003; 257: 169-180

- [37] Ledet G., Mandal T.K.: Nanomedicine: Emerging Therapeutics for the 21st Century. *US Pharm.* 2012; 37: 7-11
- [38] Lee H., Park S., Kim J.B., Kim J., Kim H.: Entrapped doxorubicin nanoparticles for the treatment of metastatic anoikis-resistant cancer cells. *Cancer Lett.*, 2013; 332: 110-119
- [39] Li H., Liu Y., Chen L., Liu Q., Qi S., Cheng X., Lee Y.B., Ahn C.H., Kim D.J., Lee R.J.: Folate receptor-targeted lipid-albumin nanoparticles (F-LAN) for therapeutic delivery of an Akt1 antisense oligonucleotide. *J. Drug Target.*, 2018; 26: 466-473
- [40] Liu Z., Chen X.: Simple bioconjugate chemistry serves great clinical advances: albumin as a versatile platform for diagnosis and precision therapy. *Chem. Soc. Rev.*, 2016; 45: 1432-1456
- [41] Lohcharoenkal W., Wang L., Chen Y.C., Rojanasakul Y.: Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy. *Biomed. Res. Int.*, 2014; 2014: 180549
- [42] LoRusso P.M., Sarantopoulos J.: A phase 1 trial of ABI-011 in patients with advanced solid tumors or lymphomas. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01163071> (18.12.2017)
- [43] Lu W., Sun Q., Wan J., She Z., Jiang X.G.: Cationic albumin-conjugated pegylated nanoparticles allow gene delivery into brain tumors via intravenous administration. *Cancer Res.*, 2006; 66: 11878-11887
- [44] Luppi B., Bigucci F., Corace G., Delucca A., Cerchiara T., Sorrenti M., Catenacci L., Di Pietra A.M., Zecchi V.: Albumin nanoparticles carrying cyclodextrins for nasal delivery of the anti-Alzheimer drug tacrine. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2011; 44: 559-565
- [45] Luque-Michel E., Imbuluzqueta E., Sebastián V., Blanco-Prieto M.J.: Clinical advances of nanocarrier-based cancer therapy and diagnosis. *Exp. Opin. Drug Deliv.*, 2017; 14: 75-92
- [46] Nevozhay D., Kařiska U., Budzyńska R., Boratyński J.: Współczesny stan badań nad koniugatami i innymi systemami dostarczania leków w leczeniu schorzeń nowotworowych i innych jednostek chorobowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 350-360
- [47] Nurzyński P., Żołnierek J., Oborska S., Waško-Grabowska A., Rzepecki P.: Temsirolimus w terapii raka nerki. *Współ. Onkol.*, 2007; 11: 145-148
- [48] Quan Q., Xie J., Gao H., Yang M., Zhang F., Liu G., Lin X., Wang A., Eden H.S., Lee S., Zhang G., Chen X.: HSA coated iron oxide nanoparticles as drug delivery vehicles for cancer therapy. *Mol. Pharm.*, 2011; 8: 1669-1676
- [49] Rajitha P., Biswas R., Sabitha M., Jayakumar R.: Methotrexate in the treatment of psoriasis and rheumatoid arthritis: mechanistic insights, current issues and novel delivery approaches. *Curr. Pharm. Des.*, 2017; 23: 3550-3566
- [50] Sethi A., Sher M., Akram M.R., Karim S., Khiljee S., Sajjad A., Shah S.N., Murtaza G.: Albumin as a drug delivery and diagnostic tool and its market approved products. *Acta Pol. Pharm.*, 2013; 70: 597-600
- [51] Sheng Z., Hu D., Zheng M., Zhao P., Liu H., Gao D., Gong P., Gao G., Zhang P., Ma Y., Cai L.: Smart human serum albumin-indocyanine green nanoparticles generated by programmed assembly for dual-modal imaging-guided cancer synergistic phototherapy. *ACS Nano*, 2014; 8: 12310-12322
- [52] Steinhäuser I.M., Langer K., Strebhardt K.M., Spänkuch B.: Effect of trastuzumab-modified antisense oligonucleotide-loaded human serum albumin nanoparticles prepared by heat denaturation. *Biomaterials*, 2008; 29: 4022-4028
- [53] Szala S., Jarosz M.: Nowotworowe naczynia krwionośne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 437-446
- [54] Tabaczar S., Koceva-Chyła A., Matczak K., Gwoździński K.: Molekularne mechanizmy aktywności przeciwnowotworowej taksanów. I. Oddziaływanie docetakselu na mikrotubule. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 568-581
- [55] Taheri A., Dinarvand R., Atyabi F., Ghahremani M.H., Ostad S.N.: Trastuzumab decorated methotrexate-human serum albumin conjugated nanoparticles for targeted delivery to HER2 positive tumor cells. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2012; 47: 331-340
- [56] Taheri A., Dinarvand R., Nouri F.S., Khorramzadeh M.R., Borougeni A.T., Mansoori P., Atyabi F.: Use of biotin targeted methotrexate-human serum albumin conjugated nanoparticles to enhance methotrexate antitumor efficacy. *Int. J. Nanomedicine*, 2011; 6: 1863-1874
- [57] Thao le Q., Byeon H.J., Lee C., Lee S., Lee E.S., Choi H.G., Park E.S., Youn Y.S.: Pharmaceutical potential of tacrolimus-loaded albumin nanoparticles having targetability to rheumatoid arthritis tissues. *Int. J. Pharm.*, 2016; 497: 268-276
- [58] Thao le Q., Byeon H.J., Lee C., Lee S., Lee E.S., Choi Y.W., Choi H.G., Park E.S., Lee K.C., Youn Y.S.: Doxorubicin-bound albumin nanoparticles containing a TRAIL protein for targeted treatment of colon cancer. *Pharm. Res.*, 2016; 33: 615-626
- [59] van Leeuwen F., Buckle T., Brouwer O., Olmos R.V., van der Poel H.: A hybrid multimodal imaging technology for surgical guidance to the sentinel lymph nodes of the prostate: making the translation from mice to patients. *J. Nucl. Med.*, 2011; 52: 531-539
- [60] Wagner S., Zensi A., Wien S.L., Tschickardt S.E., Maier W., Vogel T., Worek F., Pietrzik C.U., Kreuter J., von Briesen H.: Uptake mechanism of ApoE-modified nanoparticles on brain capillary endothelial cells as a blood-brain barrier model. *PLoS One*, 2012; 7: e32568
- [61] Wan X., Zheng X., Pang X., Zhang Z., Zhang Q.: Incorporation of lapatinib into human serum albumin nanoparticles with enhanced anti-tumor effects in HER2-positive breast cancer. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2015; 136: 817-827
- [62] Wang X., Tu M., Tian B., Yi Y., Wei Z., Wei F.: Synthesis of tumor-targeted folate conjugated fluorescent magnetic albumin nanoparticles for enhanced intracellular dual-modal imaging into human brain tumor cells. *Anal. Biochem.*, 2016; 512: 8-17
- [63] Wang Y., Yang T., Ke H., Zhu A., Wang Y., Wang J., Shen J., Liu G., Chen C., Zhao Y., Chen H.: Smart albumin-biomimetic nanocomposites for multimodal imaging and photothermal tumor ablation. *Adv. Mater.*, 2015; 27: 3874-3882
- [64] Wang Z., Li Z., Zhang D., Miao L., Huang G.: Development of etoposide-loaded bovine serum albumin nanosuspensions for parenteral delivery. *Drug Deliv.*, 2015; 22: 79-85
- [65] Weber C., Coester C., Kreuter J., Langer K.: Desolvation process and surface characterisation of protein nanoparticles. *Int. J. Pharm.*, 2000; 194: 91-102
- [66] Wen Y., Dong H., Li Y., Shen A., Li Y.: Nano-assembly of bovine serum albumin driven by rare-earth-ion (Gd) biomimetic mineralization for highly efficient photodynamic therapy and tumor imaging. *J. Mater. Chem. B.*, 2016; 4: 743-751
- [67] Wilson B., Lavanya Y., Priyadarshini S.R., Ramasamy M., Jenita J.L.: Albumin nanoparticles for the delivery of gabapentin: preparation, characterization and pharmacodynamic studies. *Int. J. Pharm.*, 2014; 473: 73-79
- [68] Xing P.Y., Li J.L., Wang Y., Hao X.Z., Wang B., Yang L., Shi Y.K., Zhang X.R.: Efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in treating recurrent advanced non-small-cell lung cancer. *Chin. J. Cancer Res.*, 2013; 25: 200-205
- [69] Yamada K., Yamamoto N., Yamada Y., Mukohara T., Minami H., Tamura T.: Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, albumin-bound paclitaxel, administered every 3 weeks in Japanese patients with solid tumors. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2010; 40: 404-411
- [70] Yamamoto Y., Kawano I., Iwase H.: Nab-paclitaxel for the treatment of breast cancer: efficacy, safety and approval. *Oncol. Targets Ther.*, 2011; 4: 123-136
- [71] Yin L., Yuvienco C., Montclare J.K.: Protein based therapeutic delivery agents: Contemporary developments and challenges. *Biomaterials*, 2017; 134: 91-116

- [72] Yu Y., Geng J., Ong E.Y., Chellappan V., Tan Y.N.: Bovine serum albumin protein-templated silver nanocluster (BSA-Ag13): An effective singlet oxygen generator for photodynamic cancer therapy. *Adv. Health Mater.*, 2016; 5: 2528-2535
- [73] Zhang B., Hu Y., Pang Z.: Modulating the tumor microenvironment to enhance tumor nanomedicine delivery. *Front. Pharmacol.*; 2017; 8: 952
- [74] Zhang C., Awasthi N., Schwarz M.A., Hinz S., Schwarz R.E.: Superior antitumor activity of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in experimental gastric cancer. *PLoS One*, 2013; 8: 58037
- [75] Zhang W., Zu D., Chen J., Peng J., Liu Y., Zhang H., Li S., Pan W.: Bovine serum albumin-meloxicam nanoaggregates laden contact lenses for ophthalmic drug delivery in treatment of postcataract endophthalmitis. *Int. J. Pharm.*, 2014; 475: 25-34
- [76] Zhang Y., He L., Wu J., Wang K., Wang J., Dai W., Yuan A., Wu J., Hu Y.: Switchable PDT for reducing skin photosensitization by a NIR dye inducing self-assembled and photo-disassembled nanoparticles. *Biomaterials*, 2016; 107: 23-32
- [77] Zhou F., Feng B., Yu H., Wang D., Wang T., Liu J., Meng Q., Wang S., Zhang P., Zhang Z., Li Y.: Cisplatin prodrug-conjugated gold nanocluster for fluorescence imaging and targeted therapy of the breast cancer. *Theranostics*, 2016; 6: 679-687
- [78] Zu Y., Meng L., Zhao X., Ge Y., Yu X., Zhang Y., Deng Y.: Preparation of 10-hydroxycamptothecin-loaded glycyrrhizic acid-conjugated bovine serum albumin nanoparticles for hepatocellular carcinoma-targeted drug delivery. *Int. J. Nanomedicine*, 2013; 8: 1207-1222

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.