

ПЕКТИН ЯК УНІВЕРСАЛЬНИЙ ЗАСІБ У БОРОТБІ З КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ

В. В. Голотюк, Л. О. Попович, Б. В. Доскалюк

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, Україна, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
e-mail: golotiuk@rambler.ru*

Колоректальний рак є одним з найбільш поширених онкологічних захворювань в усьому світі, займаючи четверте місце у структурі загальної захворюваності на рак. Основою лікування цього захворювання є хірургічний метод у поєднанні з хіміо- та/або радіотерапією. Зазвичай хіміотерапія передбачає парентеральне введення препаратів. Альтернативою звичній методиці є пероральний прийом хіміотерапевтичних засобів. У такий спосіб можна досягнути зменшення дози лікарських препаратів і системних побічних ефектів. Враховуючи, що специфічна мікрофлора товстого кишечника вибірково перетравлює пектин, останній може бути використаний у якості специфічного засобу для локальної доставки лікарських середників, запобіганню їх вивільнення у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Пектин розглядають не тільки як носій лікарського засобу, але й в якості терапевтичного агента в лікуванні і профілактиці колоректального раку.

Ключові слова: пектин, колоректальний рак, лікування, хіміотерапія.

Хірургічне втручання на сьогоднішній день залишається основним методом радикального лікування колоректального раку (КРР). У залежності від показів для підвищення ефективності лікування, хірургічний метод може поєднуватись з хіміо-/радіотерапією, які проводять у неоад'ювантному чи ад'ювантному режимах. Окрім того, хіміотерапію застосовують з паліативною метою у невиліковних хворих. Типові схеми ад'ювантної чи паліативної хіміотерапії КРР базуються на комбінаціях препаратів для внутрішньовенного введення: 5-флуороурацилу, лейковорину, оксаліплатину, іринотекану [3].

У якості альтернативи, хіміотерапевтичні агенти можуть прийматися перорально. У порівнянні з ін'єкціями, пероральне застосування хіміопрепаратів сприяє покращенню якості життя пацієнтів та зменшує вартість лікування через скорочення тривалості госпіталізації. Прикладами таких ліків є здебільшого похідні 5-флуороурацилу: тегафур (фторафур), кармофур, капєцитабін (кселода), а також кальціум фолінат (лейковорин) [6].

У випадках, коли залишаються невидалені первинні вогнища КРР, оптимальною є доставка хіміотерапевтичних агентів локально до товстої кишки. Новітні біотехнологічні ліки, зокрема препарати моноклональних антитіл, які мають пептидну чи протеїнову природу, при пероральному прийомі піддаються кислотній і ферментативній деградації у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Тому, для забезпечення достатньої концентрації в товстій кишці, обов'язковою умовою є доставка ліків у адекватній локальній концентрації без передчасного їх вивільнення/руйнування.

Загалом, було розроблено 5 технологій специфічної доставки ліків до товстої кишки. Усі вони мають спільну концепцію, яка полягає у використанні фізіологічних особливостей шлунково-кишкового тракту для забезпечення активації та вивільнення ліків після досягнення ними товстої кишки. Серед них: азо-полімерна система, рН-, тиск- і час-залежні системи, а також системи доставки що базуються на діяльності мікрофлори товстого кишечника [10].

Гідрофобні азо-полімери є відносно стійкими до середовища верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, але зазнають повільного розпаду під впливом ентеробактерій, затримуючи тим самим очікуване вивільнення ліків у специфічному місці [10]. Проте, було доведено, що в процесі свого розпаду азо-полімерні матриці виділяють токсичні продукти, що унеможлиблює використання цих систем для довготривалого лікування.

рН-залежні системи, як правило, розробляються з використанням кишково-розчинного покриття [10]. В силу того, що рН середовищ тонкого і товстого кишківника відрізняються незначно, вибірковість вивільнення ліків з рН-залежної системи в дистальних відділах кишківника є незначною.

Час-залежні системи використовують час проходження через шлунково-кишковий тракт, як інструмент налаштування доставки ліків у товсту кишку шляхом відповідного відтермінування моменту вивільнення ліків [17]. На практиці досить важко використовувати час транзиту в якості мірила точності доставки ліків до товстої кишки. Придатність тиск-залежних систем залежить як від амплітуди коливань рівня тиску в кишечнику та тривалості перистальтичних хвиль, так і від особливостей перебігу захворювання [10]. Таким чином, відсоток успіху у вивільненні ліків у товстій кишці тиск-залежною системою є низьким або непередбачуваним.

У порівнянні із вищезгаданими методами, вивільнення ліків, спровоковане мікрофлорою товстої кишки, має вищий ступінь місцевої селективності. Полісахариди можуть піддаватися селективній деградації внаслідок дії ензимів товстої кишки і в якості носія ліків можуть регулювати початок вивільнення ліків у товстій кишці. Із використанням природних харчових полісахаридів мінімізується проблема токсичності

та безпеки. Ефективність полісахаридів, як носія ліків, також полягає у їхній здатності до гідратації та набухання, що створює дифузійний бар'єр у процесі їхнього проходження шлунково-кишковим трактом. Прикладами полісахаридів, які використовують у розробці специфічних систем доставки ліків у товсту кишку є альгінат, амілоза, арабіногалактан, арабіноксилан, целюлоза, хітосан, хондроїтин сульфат, декстрин, гуарова камедь, локус ріжкового дерева, інулін, камедь карайї, ламінарин, пектин, крохмаль, трагакантова камедь, ксантанова камедь і ксилан [14].

Пектин є натуральним гетерополісахаридом, який містить 65% фрагментів галактуранової кислоти та низку нейтральних цукрів, наприклад, рамноза, галактоза, арабіноза та ін. Він доступний у формі вільної кислоти чи простої солі натрію, калію і кальцію, метилового ефіру, ацетилефіру, ферулового ефіру або амідованих полісахаридів.

Враховуючи, що пектин селективно перетравлюється мікрофлорою у товстій кишці, його доцільно застосовувати як засіб доставки специфічних для товстої кишки ліків при лікуванні КРР та інших захворюваннях товстої кишки [15]. На відміну від нерозчинних волокон целюлози, він піддається майже 100% ферментації у товстій кишці, що призводить до утворення коротко-ланцюгових жирних кислот, які є основним джерелом енергії для колоноцитів [15]. Крім того, коротколанцюгові жирні кислоти здатні пригнічувати проліферацію і сприяти апоптозу пухлинних клітин *in vitro* та *in vivo*, а через зниження рН вмісту товстої кишки вони зменшують продукцію вторинних жовчних солей, перешкоджають активності 7- α -дегідроксилази і знижують розчинність вільної жовчної кислоти, проявляючи за рахунок вказаних властивостей антиканцерогенний ефект [2].

Встановлено, що пектини і пектиколігосахариди підвищують частоту апоптозу у клітинній лінії HT29 аденокарциноми товстої кишки [11]. Додавання пектину до харчового раціону запобігає раку товстої кишки та проявляє анти-проліферативну дію у дистальному відділі товстої кишки у мишей [18]. З'ясовано, що одним із механізмів протиракової дії пектину є пригнічення біологічних функцій білка галектину-3, який експресується пухлинними клітинами, запобігає їх апоптозу і сприяє початковій адгезії ракових клітин до ендотелію та подальшій їх гомотиповій агрегації [13]. Він регулює взаємодію пухлинних клітин з білками позаклітинного матриксу в процесі росту вторинної пухлини, клоногенного виживання ракових клітин та стимулює неоангіогенез. Експресія галектину-3 у пухлинах КРР є значно вищою, ніж в інтактній кишці. Модифікований цитрусовий пектин, низькометоксиловий та високометоксиловий пектини вважаються антагоністами галектину-3 [13]. Зокрема, при пероральному введенні упродовж 20 днів мишам із імплантованим КРР модифікованого цитрусового пектину відмічали дозозалежне зменшення розмірів пухлини. Інші автори вказують на здат-

ність цитрусового пектину підвищувати апоптичну відповідь пухлинних клітин на хіміотерапію [7]. Таким чином, наявні дані вказують на можливість використання пектину в якості ліків, матричного засобу та терапевтичного активатора анти-ракових агентів.

Протипухлинні властивості цитрусового пектину, модифікованого шляхом теплової обробки, як виявилось значно вищі у порівнянні з фракціонованим пектиновим порошком [7]. Модифікація та обробка пектину температурою чи зміною рН повинні проводитись без руйнування цілісності молекулярного ланцюга і деестерифікації пектину, що може нівелювати його його мукоадгезивність та лікувальні властивості.

Низькоетерифікований пектин ферментується мікрофлорою товстої кишки швидше, ніж високоетерифікований [4]. Виявляється, що можлива лише часткова деградація у шлунку при рН від 2 до 4 через гідроліз бокового ланцюга і в тонкій кишці при рН від 5 до 6 через β -елімінацію головного ланцюга або де-етерифікацію [4]. Тим не менше, пектин є водорозчинним полімером. Матриця, зроблена з пектину, схильна до набухання, а також ерозій у водному середовищі, що веде до передчасного вивільнення ліків у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, тим самим ставлячи під сумнів його здатність використовуватись у якості засобу доставки ліків до товстої кишки.

Матриці на основі пектину розроблені як у формі одиничної дози, так і у багатодозовій формі: гранули, драже, мікрочастинки. Для запобігання передчасного вивільнення ліків із пектинової матриці у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту дослідники останню поперечному зв'язуванню ді- та мультивалентними катіонами, коацервації протилежно зарядженим електролітом, змішуванню з в'язким полімером та/або сіллю кальцію, або ж покривали в'язким стійким до рН або слабозчинним полімером. Пектин, у комбінації із перехресно-зв'язуючим агентом чи полімером, може також і сам використовуватися як стримуюча вивільнення оболонка на ядрі ліків, що наноситиметься у вигляді плівки або за допомогою техніки компресії. Зокрема, може використовуватися багат шарове покриття на серцевині ліків і ці шари можуть відрізнятися своїм хімічним складом з метою сповільнення/модуляції вивільнення ліків у різних місцях верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

Функціональна, специфічна для товстої кишки, форма дозування не повинна дозволяти передчасне вивільнення ліків у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Тим не менше, вона повинна мати здатність гідратуватися, розбухати та абсорбувати багату на ензими та мікрофлору рідину у товстій кишці. У такому випадку, пектинолітичні ензими перетравлюватимуть пектинові компоненти матриці або оболонки дозованої форми, даючи початок вивільненню ліків. Зшивання пектину з іонами кальцію або іонами цинку, так само, як і коацервація/комплексування з полімерами, такими як хітозан і/або Eudragit™, знижує розчинність, набухання та ступінь ерозії полімера, але підвищує ме-

ханічну міцність та гідрофобність дозованої форми [19]. Підвищення гідрофобності дозованої форми внаслідок нейтралізації заряду знижує її схильність до взаємодії з розчинним середовищем, у такий спосіб знижуючи швидкість та ступінь вивільнення ліків. Зниження розчинності, набухання та ерозії, і збільшення міцності внаслідок комплексної або зшитой (перехресно зв'язаної) структури мінімізують ризик розпаду дозованої форми, утворення пор та тріщин на поверхні, і, подібним чином, знижують ризик раптового вивільнення ліків з дозованої форми у навколишнє розчинне середовище. Гідрофобність специфічної дозованої форми для товстої кишки та її здатність сповільнювати вивільнення ліків, може бути покращена шляхом покриття матриці етилцелюлозою, водостійким полімером. Механічна міцність дозованої форми може бути відкорегована та посилена за рахунок змішування пектину з гідроксипропілметилцелюлозою або декстраном. Комбінація з гідроксипропілметилцелюлозою або декстрином може підвищити гелеву в'язкість гідратованої дозованої форми. Це знижує вразливість матриці до ерозій, відтак зменшує ризик вивільнення ліків.

У системі доставки ліків, до складу оболонки якої входять пектин та гідрофобний полімер, перетравлення пектину веде до утворення пор, через які вивільняються ліки [9]. Фракція гідрофобного полімеру в оболонці не повинна бути надмірно високою, щоб пектин міг зволожуватися і відбувався процес ферментативного розщеплення у товстій кишці. Вона також не повинна бути надто низькою, бо це спричинить передчасне вивільнення ліків. Вважається, що оптимальний вміст пектину повинен бути меншим, ніж 20% від загального складу.

Іони кальцію зазвичай використовуються як перехресно-зв'язуючий (зшиваючий) агент у виготовленні пектинової форми дозування для товстої кишки. Включення солі кальцію до складу пектинової матриці підвищує схильність пектину до ферментації у товстій кишці людини, оскільки численні пектинази вимагають стимуляції іонами кальцію, як абсолютно необхідної умови їхньої діяльності [16]. Матриця із пектинату кальцію зменшує вивільнення ліків під час просування шлунково-кишковим трактом до товстої кишки і може забезпечити сигмовидну модель вивільнення ліків [1, 16].

За останні п'ять років, дослідження *in vivo* показали, що оральні пектинові форми дозування можуть створюватись, головним чином, шляхом покриття матриці ліків пектин-етилцелюлозою або плівкою Eudragit [9]. Раннє вивільнення ліків у шлунково-кишковому тракті унеможлиблюється гідрофобністю та слабкою розчинністю матриці. Більшість ліків вивільняється або акумулюється у ділянці товстої кишки кишкового тракту. З точки зору фармакокінетики, тенденція ліків до абсорбції у товстій кишці може бути низькою внаслідок зменшеної площі абсорбуючої поверхні та низького рівня проникності ліків через бар'єр товстої кишки. Деякі з вивільнених ліків можуть все ще знаходитися у

просвіті товстої кишки через 24 години після введення пероральної матриці внаслідок повільного транзиту [9]. Низька абсорбція ліків може бути небажаною для ліків системної дії. Під час проведення хіміотерапії КРР низька концентрація ліків у плазмі може підвищувати межу безпеки лікування шляхом пониження пікового рівня ліків у плазмі і підтримувати дію ліків на пухлину. Низька концентрація ліків у плазмі у поєднанні з концентрованою пролонгованою локальною дією ліків у товстій кишці може сприяти ДНК-спрямованій дії ліків, що сприяє протираковому ефекту.

У праці Chaurasia та ін. [12] описано виготовлення драже пектинату кальцію розміром від 20 до 30 μm методом модифікованої емульсифікації, з використанням хлориду кальцію в якості зшиваючого агента. Ці драже володіють хорошою ефективністю інкапсуляції метотрексату (до 74%) і вивільняють лише 8% ліків після 5 годин витримання у змодельованій шлунковій рідині, із подальшою інкубацією у змодельованій безензимній кишковій рідині. Більшість ліків вивільняються лише тоді, коли у змодельованій кишковій рідині присутня пектиназа або вміст сліпої кишки, демонструючи, що матриця пектинату, зшита іонами кальцію, є ефективним носієм, який дозволяє протираковим лікам вивільнитись саме у товстій кишці, використавши фізіологічні особливості середовища товстої кишки.

Таким чином, мультичасткова система доставки ліків, виготовлена з пектинату кальцію, може слугувати ідеальним носієм для перорального введення та доставки хіміотерапевтичних агентів до товстої кишки для лікування раку товстої кишки після модифікації, що дозволить запобігти передчасному вивільненню ліків у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту [5]. І кальцій, і пектин повинні бути основними формоутворюючими елементами у складі системи доставки і використовуватися як речовина для матриці/оболонки медичних форм. Передбачається, що відтворюваність розщеплення матриці/оболонки і вивільнення ліків у товстій кишці є результатом взаємодії рН середовища і мікрофлори товстої кишки з фізико-хімічними властивостями ліків, пектину та інших складових дозованої форми.

У даний час тривають спроби багатьох дослідників створити пектинову дозовану форму доставки ліків для товстої кишки з відстроченим вивільненням ліків. Желатин, альгінат і ксилоглюкан – це лише частина полімерів, що використовуються у рецептурі пектинових систем доставки ліків [8]. Продовжуються дослідження, метою яких є створення водостійких замінників пектину, не знижуючи при цьому їхньої схильності до ферментації у товстій кишці [14]. Пектин привертає величезну увагу через багатогранність свого практичного застосування, проте, слід зазначити, що не існує чіткої картини точної комплексної структури пектину, а його фізико-хімічні властивості різняться в залежності від джерела його походження та особливостей процесу виробництва [15].

І надалі слід проводити роботу для надання точної характеристики фізико-хімічним властивостям пектину та оцінювання взаємозалежності між його структурою і можливостями в аспекті створення специфічної для товстої кишки системи доставки ліків. Нещодавно пектин виявив здатність до пригнічення розвитку раку товстої кишки. Сукупна ефективність пектину як засобу доставки ліків, як медикаментозного і/або терапевтичного підсилюючого агента у доставці специфічних для товстої кишки протиракових ліків вимагає підтвердження. Створення пектинової дозованої форми доставки ліків до товстої кишки, що діятиме винятково і точно у місці КРР, є викликом для майбутніх фармацевтів.

Література

1. Biphasic release of indomethacin from HPMC/pectin/calcium matrix tablet: II. Influencing variables, stability and pharmacokinetics in dogs / B. Wu, D. Deng, Y. Lu et al. // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2008. – Vol. 69. – P. 294-302.
2. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids/ J.M. Wong, R. de Souza, C.W. Kendall et al. // *J Clin Gastroenterol.* – 2006. – Vol.40. – P. 235-243.
3. Colorectal cancer: a multidisciplinary approach / R.S. Midgley, A. Merrie, D.J. Kerr et al. // *Clinical gastroenterology and hepatology.* – 2005. – Vol.60. – P. 421-430.
4. Comparison of the amount of pectin in the human terminal ileum with the amount of orally administered pectin / D. Saito, S. Nakaji, S. Fukuda et al. // *Nutrition.* – 2005. – Vol. 21. – P. 914-919.
5. Development of enteric-coated calcium pectinate microspheres intended for colonic drug delivery / F. Maestrelli, M. Cirri, G. Corti et al. // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2008. – Vol. 69. – P. 508-518.
6. Efficacy of oral anticancer agents for colorectal cancer / J. Sakamoto, K. Oba, T. Matsui et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2006. – Vol.49. – P. 82-91.
7. Glinsky V.V. Modified citrus pectin anti-metastatic properties: one bullet, multiple targets / V.V. Glinsky, A. Raz // *Carbohydr Res.* – 2009. – Vol.344. – P. 1788-1791.
8. In situ gelling xyloglucan/pectin formulations for oral sustained drug delivery / K. Itoh, M. Yahaba, A. Takahashi et al. // *Int J Pharm.* – 2008. – Vol. 356. – P. 95-101.
9. Jain A. Potential of calcium pectinate beads for target specific drug release to colon / A. Jain, Y. Gupta, S.K. Jain // *J Drug Targeting.* – 2007. – Vol.15, № 4. – P. 285-294.
10. Kumar P. Colon targeted drug delivery systems-an overview / P. Kumar, B. Mishra // *Curr Drug Deliv.* – 2008. – Vol.5, №3. – P. 186-198.
11. Lu W.Q. Influence of oxaliplatin combined with LCP on proliferation and apoptosis of colon cancer cell line HT29 / W.Q. Lu, F. Wang, H.Y. Liu // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol.16, №1. – P. 84-88.

12. Methotrexate bearing calcium pectinate microspheres: a platform to achieve colon-specific drug release / M. Chaurasia, M.K. Chourasia, N.K. Jain et al. // *Curr Drug Deliv.* – 2008. – Vol.5, №3. – P. 215-219.
13. Nakahara S. Regulation of cancer-related gene expression by galectin-3 and the molecular mechanism of its nuclear import pathway / S. Nakahara, A. Raz // *Cancer Metastasis Rev.* – 2007. – Vol.26. – P. 605-610.
14. Preparation and evaluation of pectin-based colon-specific pulsatile capsule in vitro and in vivo / J. Liu, L. Zhang, Y. Jia et al. // *Arch Pharm Res.* – 2012. – Vol.35. – №11. – P. 1927-1934.
15. Song M. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention/ M. Song, W.S. Garrett, A.T Chan // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol.148, N.6. – P. 1244-1260.
16. Sigmoidal release of indomethacin from pectin matrix tablets: Effect of in situ crosslinking by calcium cations / X. Wei, N. Sun, B. Wu et al. // *Int J Pharm.* – 2006. – Vol.318. – P. 132-138.
17. Time-controlled oral delivery systems for colon targeting / A. Gazzaniga, A. Maroni, M.E. Sangalli et al. // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2006. – Vol.3. – P. 583-597.
18. Wikiera A. Health-promoting properties of pectin / A. Wikiera, M. Irla, M. Mika // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2014. – Vol.68. – P. 590–596.
19. Wong T.W. Drug release property of chitosan-pectinate beads and its changes under the influence of microwave / T.W. Wong, S. Nurjaya // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2008. – Vol.69. – P. 176-188.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 21.12.2015 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Поповичем Ю.І.,
д.м.н., професором Волошиним О.І. (м. Чернівці)*

PECTIN AS A UNIVERSAL REMEDY IN THE FIGHT AGAINST COLORECTAL CANCER

V. V. Golotiuk, L. O. Popowych, B. V. Doskaliuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University;
76018, Ukraine, m. Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2;
e-mail: golotiuk@rambler.ru*

Colon cancer is one of the most common cancer globally. It occupy the fourth place in the structure of total cancer incidence. The basic treatment for colon cancer is surgery combined with chemotherapy or radiotherapy. Usually chemotherapy is provided by injection route. Alternative to the usual chemotherapy might be oral intake of chemotherapeutic agents. In this way can be achieved the reduce of drug dose, systemic side effects and increased.

Pectin can be used as colon-specific drug delivery agent, because colonic microflora can selectively digest it. So this leads to the prevention of drug release in the upper gastrointestinal tract. Pectin can be considered not only as drug carrier but also as therapeutic agent for use in the prevention and fight against colon cancer.

Key words: *pectin, colon cancer, treatment, chemotherapy.*