

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-341

**КАЛЬЦИЙ КАРБОНАТНЫЕ МАТРИКСЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ
НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ*****CALCIUM CARBONATE MATRICES FOR CONTROLLED DELIVERY
OF NUCLEIC ACIDS AND THERAPEUTIC AGENTS**

В. К. Попова, Е. В. Дмитриенко

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

V. K. Popova, E. V. Dmitrienko

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

✉ elenad@niboch.nsc.ru

Аннотация

В случае получения наноразмерного карбоната кальция рН-зависимый профиль деградации таких материалов делает их многообещающими кандидатами для избирательной доставки препаратов в опухолевое микроокружение. Получены стабильные суспензии наночастиц карбоната кальция и их магнитных композитов. Доказано отсутствие токсичности соединений, а также их перспективность в качестве транспортеров малых лекарственных молекул и олигонуклеотидов.

Abstract

If nanosized calcium carbonate is obtained the pH-dependent degradation profile of such compounds makes them promising candidates for selective drug delivery into the tumor microenvironment. Stable suspensions of calcium carbonate nanoparticles and their magnetic composites were obtained. The absence of toxicity of the compounds was proved, as well as their promising potential as transporters of small drug molecules and oligonucleotides.

Материалы на основе карбоната кальция нашли широкую применимость в биомедицине и пищевой промышленности, в первую очередь, благодаря биосовместимости и биоразлагаемости. Деградация матрикса частицы в зависимости от рН среды делает соединения на основе карбоната кальция перспективными для контролируемой доставки биологически активных соединений (БАС) в области организма с пониженным показателем кислотности среды, к которым можно отнести опухолевое микроокружение [1]. В связи с тем, что острая необходимость в транспортерах БАС *in vivo* обозначена для противораковых терапевтических средств, нанокompозиты на основе частиц карбоната кальция являются многообещающими кандидатами [2]. Однако в связи с рН-лабильностью материала существуют методологические преграды получения наноразмерных частиц (до 200 нм), стабильных в виде суспензии [3].

Ранее в работе была успешно решена задача получения стабильной суспензии наночастиц карбоната кальция (СаНЧ) размером до 200 нм. Методика была адаптирована для получения гибридного материала, обладающего магнитными свойствами — композит смешанного оксида железа и карбоната кальция (Fe@CaНЧ) диаметром 135 нм [4]. Для наночастиц показаны отсутствие токсичности, а также достаточная стабильность в водных растворах и условиях, близких к физиологическим.

Полученные наноносители протестированы в качестве транспортеров двух типов наиболее распространенных классов противораковых средств — малых лекарственных молекул (на примере доксорубина — DOX), а также терапевтических нуклеиновых кислот (на примере модельных олигонуклеотидов — ОН).

Полученные комплексы наночастиц с БАС (НЧ-БАС) характеризуются высокими емкостными характеристиками по отношению к терапевтическому агенту вплоть до 1900 мкг лекарства и 80 наномоль ОН на 1 мг наноматериала. Благодаря рН-зависимой деградации карбонатной компоненты, полученные НЧ-БАС обладают рН-опосредованным профилем высвобождения БАС (DOX/ОН) из состава нанокompозита: вплоть до 100 % высвобождения грузовых молекул при рН 5 и до 15 % — при рН 7,4. Клеточные исследования доказали перспективность полученных соединений НЧ-БАС, а также их эффективность, превосходящую индивидуальные препараты. Кроме того, доказана возможность совместной инкапсуляции DOX и ОН с сохранением емкостных характеристик наноносителя.

* Исследование выполнено при поддержке РНФ (проект № 24-24-20105) в рамках проекта, поддержанного Правительством Новосибирской области (соглашение № р-97).

Кроме того, в работе тщательно рассмотрен оптимальный количественный состав комплекса НЧ-БАС. Продемонстрировано отрицательное влияние на терапевтическую эффективность избыточной концентрации лекарства в составе нанокompозита.

Таким образом, представляемая работа демонстрирует потенциал полученных наночастиц на основе композитных кальций карбонатных матриц для направленной и/или избирательной доставки биологически активных соединений. Безусловно, многие вопросы касательно отложенной токсичности, а также Ca^{2+} опосредованного пути только будут рассмотрены, однако полученные знания являются перспективными для развития терапии генетических и онкологических заболеваний.

Литература

1. Lin C. et al. Recent Developments in $CaCO_3$ Nano-Drug Delivery Systems: Advancing Biomedicine in Tumor Diagnosis and Treatment // *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16(2). P. 275.
2. Yang X. et al. $CaCO_3$ nanoplatform for cancer treatment: drug delivery and combination therapy // *Nanoscale*. 2024. Vol. 16. P. 6876–6899.
3. Popova V. et al. Designing pH-dependent systems based on nanoscale calcium carbonate for the delivery of an antitumor drug // *Nanomaterials*. 2021. Vol. 11(11). P. 2794.
4. Popova V. et al. pH-responsible doxorubicin-loaded $Fe_3O_4@CaCO_3$ nanocomposites for cancer treatment // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15(3). P. 771.