Polimer-lijek konjugati. II. Kemijske i farmakološke značajke

Zorc, Branka; Kalčić, Igor

Source / Izvornik: **Kemija u industriji : Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske, 1997, 46, 267 - 272**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:443174

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Polimer-lijek konjugati. II. Kemijske i farmakološke značajke

B. Zorc i I. Kalčić*
Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

KUI 18/97
Prispjelo 8. siječnja 1997.
Prihvaćeno 20. veljače 1997.

Polimer-lijek konjugati su polimerni prolijekovi u kojima su ljekovite tvari vezane na polimerne nosače kovalentnim vezama ograničene stabilnosti koje se u organizmu kemijski ili enzimski cijepaju. Na taj način ljekovite tvari prelaze iz neaktivnih u aktivne oblike. Vezanjem ljekovitih tvari na makromolekulske nosače može se postići njihovo kontrolirano i/ili produljeno oslobađanje za dulje razdoblje, povećati stabilnost i topljivost lijekova te specifičnost djelovanja lijekova na određene vrste stanica. Zbog toga su za odgovarajuće terapijske učinke potrebne manje doze, što ima kao posljedicu smanjenje toksičnosti i nuzdjelovanja. Polimer-lijek konjugati se danas smatraju najperspektivnijim načinom ciljane isporuke lijekova koja je najpotrebnija u terapiji tumorskih oboljenja. Već je odobrena upotreba pojedinih konjugata kao lijekova.

Polimer-lijek konjugati su interesantna i relativno nova klasa lijekova. Njihov razvoj započeo je sredinom 60-tih godina kada su *Cornell* i *Donaruma* polimerizirali monomer dobiven iz tropolona i klorida metakrilne kiseline[1]. Priprava i potpuna evaluacija polimer-lijek konjugata vrlo je složen i mukotrpan posao i zahtijeva interdisciplinarni pristup temeljen na poznavanju sinteze, reaktivnosti i ponašanja polimera u biološkim sustavima. Traženje odgovara na »jednostavna« pitanja: *Koji polimer? Koja ljekovita tvar?* i *Koja vrsta veze?* dovelo je do razvoja velikog broja konjugata. Tri od njih trenutno prolaze ili su upravo prošla klinička ispitivanja[2].

Polimer-lijek konjugati su polimerni prolijekovi u kojima je ljekovita tvar kemijski, najčešće kovalentno, vezana na polimerni nosač (drug carrier). Veza između lijeka i polimera mora biti ograničene stabilnosti. Molekule lijeka se oslobađaju u organizmu nakon kemijskog ili enzimskog cijepanja veze i tada ostvaruju svoje farmakološko djelovanje (u makromolekulskom obliku ljekovite tvari su inaktivne). Brzina oslobađanja lijeka vrlo često slijedi kinetiku pseudo prvog reda[3,4].

Vezanjem lijeka na makromolekulski nosač mijenja se njegova farmakokinetika, npr. može se postići kontrolirano i/ili produljeno oslobađanje za dulje razdoblje. Nadalje, može se povećati stabilnost i topljivost lijeka. Zbog toga je za odgovarajući terapijski učinak potrebna manja doza što ima za posljedicu smanjenje toksičnosti i nuzdjelovanja[5].

Mnogi lijekovi su netopljivi u vodi, a vezanjem na hidrofilni polimer prelaze u topljivi oblik. Pri tome se smanjuje topljivost polimera, često dolazi do njegove spiralizacije, a hidrofobna komponenta konjugata (lijek) smješta se unutar uzvojnice[6]. Topljivost polimer-lijek konjugata zavisi o udjelu vezanog lijeka. Da bi se zadržala topljivost konjugata u vodi, taj udio najčešće ne prelazi 30 %.

Jedna od najvažnijih prednosti polimer-lijek konjugata je mogućnost ciljane terapije. Naime, vezanjem lijeka u konjugat s polimerom može se povećati specifičnost njegovog djelovanja na određene vrste stanica[2]. Prema sadašnjim saznanjima taj uspjeh može biti samo djelomičan. Struktura polimernih nosača koji se upotrebljavaju za pripravu konjugata može se modificirati ugradnjom različitih skupina koje mogu olakšati vezanje lijeka, promijeniti topljivost, usmjeriti konjugat u određena tkiva, markirati ga ili promijeniti njegova svojstva na neki drugi način.

Način vezanja ljekovite tvari na polimerni nosač bitno utječe na farmakološke karakteristike sustava[4]. Veza između lijeka i polimera ovisi o njihovim strukturnim karakteristikama i načinu primjene. Najčešće je to kovalentna veza (esterska, amidna) ili slabije veze (ionska veza, dipolne interakcije)[7]. Najprikladnije su kovalentne veze ograničene stabilnosti u biološkoj sredini. Za oralnu upotrebu najpogodnija je enzimski i hidrolitički nestabilna esterska veza. Amidna veza je stabilnija u probavnom sustavu i krvotoku, a može se cijepati u stanici djelovanjem hidrolitičkih enzima lizosoma, osobito ako je između lijeka i polimera ugrađena odgovarajuća skupina[2,3]. Za sustave namijenjene za upotrebu u dermatologiji i okulistici najpogodnija je ionska veza, a za parenteralne sustave kovalentna veza. Osim esterske i amidne veze, dolaze u obzir i druge vrste kovalentnih veza, npr. karbonatna i karbamatna veza.

Lijek može biti vezan na polimer izravno ili preko pobočne (prostorne) skupine (spacer). Izravno vezanje većinom dovodi do smanjivanja ili potpunog nestanka farmakološkog djelovanja jer se veza ne može enzimski cijepati zbog steričkih razloga[2,8]. Da bi pristup enzimima bio moguć, potrebno je ljekovitu tvar vezati preko pobočnog lanca. Stupanj enzimskog cijepanja zavisi o steričkim faktorima te o duljini i vrsti bočnog lanca. Upotreba »spacera« također može bitno povećati i ciljanost terapije, jer

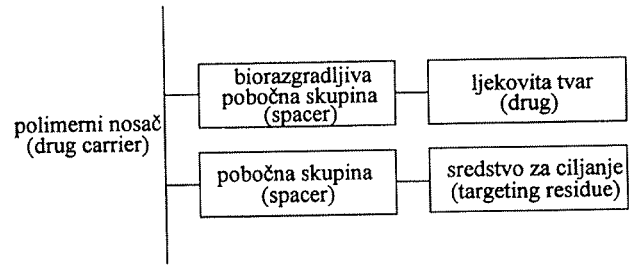
* Sadašnja adresa: Pliva – Istraživački institut, Zagreb

se može pospješiti interakcija aktivne tvari s receptorima na površini stanice[8-10].

Ljekovite tvari su većinom spojevi male relativne molekulske mase (M_r) koje difuzijom brzo i neselektivno ulaze u skoro sve vrste stanica. U većini slučajeva brzo se izlučuju iz organizma, što smanjuje njihovu bioraspoloživost na mjestu djelovanja. Zbog toga je za odgovarajući farmakološki učinak potrebna veća doza, pa su veća i nuzdjelovanja i toksičnost[11].

Vezanjem lijekova na polimerni nosač nastaje spoj velike relativne molekulske mase koji dospijeva u stanicu procesom pinocitoze[12-14]. Pinocitoza je vrsta endocitoze (ulaženja tvari u stanicu), a započinje uvlačenjem stanične membrane iz koje se oblikuje novi substanični organel – endosom (receptosom). Unutrašnjost endosoma je kisela, a enzimska aktivnost u njemu je malena. U sljedećem koraku dolazi do odvajanja liganda od receptora, receptor se vraća na površinu stanice, a endosom se stapa s primarnim lizosomom te daje sekundarni lizosom u kojem ostaje ligand. Lizosomi su intracelularni organeli odvojeni membranom unutar kojih je također kiseli pH i mnoštvo hidrolitičkih enzima. Ti enzimi su sposobni razgraditi mnoge supstrate, a njihova specifičnost se može upotrijebiti kao osnova kontroliranog intracelularnog oslobađanja. U konjugatima za ciljanu terapiju veza između lijeka i makromolekulskog nosača mora biti tako »krojena« da je stabilna na djelovanje enzima tijekom prijenosa u krvnom optoku, a osjetljiva na enzime lizosoma, čime se lijek oslobađa u unutrašnjosti lizosoma (lizosomotropno djelovanje). Da bi ljekovita tvar ostvarila farmakološko djelovanje, treba difuzijom prijeći kroz membranu lizosoma u citosol. Činjenica da polimer-lijek konjugati ne ulaze jednako u sve vrste stanica veoma je važna. Specifičnost kojom lijek dospijeva u ciljno tkivo presudna je za uspješnost ciljane terapije. Trenutno se polimer-lijek konjugati sa sintetskim polimerima smatraju najperspektivnijim načinom isporuke lijekova za ciljanu terapiju[2,8].

Ulazak polimernih spojeva pinocitozom u određene stanice može se selektivno povećati[15-17]. Dobro je poznata važnost ugljikohidrata u sustavu prepoznavanja glikoproteina koji ulaze u stanicu procesom pinocitoze. Poznato je npr. da hepatociti sisavaca na membranama imaju receptore za prepoznavanje galaktoze, fibroblasti za manozu 6-fosfat, Kupfferove stanice, endotelijske stanice jetre i stanice koštane srži za *N*-acetilglukozamin, stanice leukemije miša L1210 za fukozu, a makrofagi za glukozu, fukozu i *N*-acetilglukozamin[18]. Da bi se postigla bolja selektivnost i ciljanost (targeting) moguće je modificirati strukturu polimernih nosača sa spojevima komplementarnim receptorima na membranama stanica, tzv. sredstvima za ciljanje, npr. odgovarajućim monosaharidima ili antitijelima (Slika 1).



Slika 1 – *Struktura polimer-lijek konjugata za ciljano djelovanje*
Fig. 1 – *Design of polymer-drug conjugates for drug targeting*

Prosječna relativna molekulska masa bitna je za ponašanje polimera u organizmu. M_r sintetskih polimera pogodnih za upotrebu u medicinske svrhe kreće se od 10 000 do 800 000. Da bi se mogli eliminirati iz organizma urinom, M_r polimera ili produkata njegove biorazgradnje mora biti ispod bubrežnog praga[19,20]. Zadržavanje polimera u krvnom optoku i sposobnost prelaženja iz jednog odjeljka u drugi ovisi o distribuciji relativnih molekulskih masa[18]. Na staničnoj razini M_r utječe na stupanj pinocitoze. Iz toga proizlazi da se već variranjem M_r može postići djelomična selektivnost. Polimeri s većom M_r imaju veću mogućnost da budu fagocitirani makrofagima, čime se umanjuje njihova dostupnost u ostale stanice. Osim veličine polimera na stupanj pinocitoze utječu i druga svojstva, kao što su naboj i hidrofobnost[16].

U sintezi polimer-lijek konjugata lijek se može vezati na prethodno sintetizirani polimer ili na monomer koji se zatim podvrgava polimerizaciji[2,5]. Ne može se općenito tvrditi koji je pristup bolji. Izbor ovisi o stabilnosti polimernog nosača i samog lijeka, tj. određenoj kombinaciji. Ipak, prvi sintetski pristup upotrebljava se češće.

Da bi polimer bio pogodan za biomedicinsku primjenu, bilo kao plazma ekspander, nosač ljekovitih tvari ili kao hidrofilni gel, mora ispunjavati određene zahtjeve: mora biti vodotopljiv, netoksičan, biorazgradljiv, apirogen, ne smije uzrokovati neželjene reakcije (npr. alergijske i imunološke), a njegova priprava mora biti ekonomična i jednostavna[4]. Polazni monomeri koji mogu biti potencijalna onečišćenja kao i dijelovi polimera koji nastaju cijepanjem u organizmu, također moraju biti netoksični i biokompatibilni. Da bi se mogao upotrijebiti kao nosač ljekovitih tvari, polimer mora imati funkcionalne skupine koje omogućuju vezanje bočnog lanca ili ljekovite tvari.

Svakom polimeru namijenjenom za parenteralnu primjenu potrebno je prethodno odrediti distribuciju i akumulaciju u organizmu[6]. Za to se mogu primijeniti metode markiranja radioizotopima (klasična metoda) ili fluorokromima. Prva metoda uključuje pripravu obilježenog monomera, npr. izo-

topom ugljika ^{14}C koji se zatim polimerizira. Nakon *i.v.* primjene na životinjama, pojedini organi se mineraliziraju, a u nastalom ugljik(IV)-oksidu mjeri se radioaktivnost. Ta metoda je skupa i dugotrajna. Druga metoda je mnogo ekonomičnija, a sastoji se u ugrađivanju fluorokromnog ostatka na osnovni polimer u udjelu koji bitno ne mijenja svojstva polimera, a omogućava njegovu detekciju fluorescentnim mikroskopom.

Da bi se produljilo trajanje zadržavanja polimera u plazmi, mogu se kratki polimerni lanci umrežiti u vodotopljive visokomolekulske derivate[15,17]. Umreženja se cijepaju enzimima lizosoma, a nastali kratki dijelovi nosača eliminiraju se iz krvnog optoka glomerularnom filtracijom.

U literaturi su kao nosači ljekovitih tvari predloženi različiti prirodni i sintetski polimeri, najčešće iz skupine polivinila, polisaharida, polipeptida i polialkohola[20,21].

Derivati polivinila čine važnu grupu nosača lijekova zbog svoje raznolikosti i višefunkcionalnosti. Ljekovite tvari se na njih vežu najčešće esterskom vezom, ali su moguće i kovalentne veze drugog tipa (imino veza, karbamatna, karbonatna veza ili amidna). Najčešće se upotrebljavaju derivati poliakrilne i polimetakrilne kiseline, npr. poli(akriloilklorid), poli(4-nitrofenilakrilat), poli(*N*-akriloksiimidazol), poli(*N*-akriloilbenzotriazol), poli(*N*-akriloksisukcinimid), poli(glicerilmetakrilat), poli(2-hidroksietilmetakrilat), poli(2-aminoetilmetakrilat), poli[*N*-(2-hidroksipropil)metakrilamid], poli(maleanhidrid)[21]. U polimerima koji imaju anhidridnu skupinu, npr. poli(maleanhidrid), nakon reakcije s ljekovitim tvarima nastaju i slobodne karboksilne skupine. Takvi polimer-lijek konjugati ponašaju se u krvnoj plazmi kao polianioni, što može imati određene prednosti.

Derivati polisaharida su vrlo pogodni za pripravu polimernih prolijekova jer su farmakološki inertni i netoksični. Posjeduju hidroksilne ili karboksilne skupine koje mogu izravno ili nakon modifikacije reagirati s ljekovitom tvari. Najčešće se kao nosači upotrebljavaju celuloza, karboksimetilceluloza, dekstran, ksantan i kitosan.

Polipeptidni nosači najčešće su polimeri jedne aminokiseline pa ih nazivamo poliaminokiseline. Većinom su biološki razgradljivi, imaju karboksi, amino ili hidroksi skupine pogodne za vezanje ljekovitih tvari različite kemijske građe. Dodatna prednost tih polimera jest mogućnost pripravljanja produkata željene prosječne molekulske mase, kao i različitih kopolimera. U literaturi se kao nosači ljekovitih tvari najviše upotrebljavaju poli(L-glutaminska kiselina), poli[N^5(3-hidroksipropilglutamin)], poli[N^5(2-hidroksipropilgluta-min)], poli(L-lizin) i poli[α,β-*N*-(2-hidroksietil)-DL-aspartamid].

Od polialkohola se za pripravu polimer-lijek konjugata najviše upotrebljava poli(vinilalkohol), a od oligomernih polialkohola poli(etilenglikol) i poli(pripilenglikol). Oligomerni nosači molekulske mase od nekoliko stotina do nekoliko tisuća, predstavljaju alternativu nosačima velike molekulske mase. Većinom su netoksični, biokompatibilni i bez antigenih svojstava, a mogu prolaziti neke fiziološke barijere (npr. mogu se apsorbirati preko probavnog sustava ili kože). Uz već spomenuti poli(etilenglikol) i poli(propilenglikol) zanimljivi su i oligomeri akrilne kiseline koji se apsorbiraju u probavnom traktu i mogu poboljšati apsorpciju lijekova.

U literaturi se mogu pronaći i drugi polimeri koji su teorijski pogodni kao nosači lijekova[21]. Nekima je upotreba ograničena zbog toksičnosti, npr. poli(etileniminu). Polimeri također mogu biti biokompatibilni, ali se bez prethodne kemijske modifikacije ne mogu upotrijebiti kao polimerni nosači, npr. poli(dimetilsiloksan).

U Tablici 1 dan je prikaz nekih polimer-lijek konjugata opisanih u literaturi. Iako ljekovite tvari koje su vezane u konjugatima pripadaju raznolikim terapijskim grupama, najveću perspektivu imaju konjugati s citostaticima. Među njima su za upotrebu odobreni poli(etilenglikol)-L-asparaginaza (SAD) i stiren-maleanhidrid-neokarcinostatin (Japan), a poli[*N*-(2-hidroksipropil)metakrilamid]-doksorubicin je udovoljio svim zahtjevima u pretkliničkim pokusima i pokusima prve faze kliničkih ispitivanja, pa se s pravom može očekivati njegova registracija kao lijeka.

Tablica 1 – *Neki polimer-lijek konjugati opisani u literaturi*

Tablica 1 – *Polymer-drug conjugates described in the literature*

Polimer Polymer	Ljekovita tvar Drug
HMPA	inzulin[22] kimotripsin[23] sarkolizin[24] daunomicin[25] adriamicin[26] klorin e_6[27] 5-ASA[28] doksorubicin[29]
polimetakrilat	kinin[30]
SMA	neokarcinostatin[31,32] dopamin[33]
poliizopren	histamin[34]
poli(iminoetilen)	metotreksat[35]
poli(oksietilen)	ibuprofen[36]
dekstran	naproksen[37] ketoprofen[39] ampicilin[40] mitomicin C[41]

Polimer Polymer	Ljekovita tvar Drug
celuloza i karboksi-metilceluloza	tetraciklin[42] oksitetraciklin[42] prokain[42] folkodin[43] kinidin[43] 7-aminocefalosporinska kiselina[44] 6-aminopenicilinska kiselina[45] eritromicin[45] sulfatiazol[46] ampicilin[47] metotreksat[48] daunorubicin[49]
ksantan	ampicilin[50] kloramfenikol[51] streptomicin[52] neomicin[53] gentamicin[54] pilokarpin[55]
kitosan	5-fluorouracil[56] mitomicin C[57]
PHEA	ketoprofen[58,59] ibuprofen[58,59] fenoprofen[60] probenecid[60] prokain[61] histamin[61] izoniazid[61] dopamin[33]
poli(L-lizin)	metotreksat[62]
PVA	metotreksat[63] PAS[64]
PEG	piromicinon[65] atropin[66] prokain[67] salicilati[68,69] penicilin V[70] kinidin[70] ibuprofen[71] asparaginaza[72]
poli(dimetilsiloksan)	digoksin[73] kinidin[73] barbiturati[73] amfetamin[73] nalokson[73] atropin[73]

poliHMPA- poli[*N*-(2-hidroksipropil)metakrilamid]
SMA - stiren-maleanhidrid kopolimer
PHEA - poli[α,β-*N*-(2-hidroksietil)-DL-aspartamid]
PEG - poli(etilenglikol)
PVA - poli(vinilalkohol)

Literatura:

1. *R. J. Cornell, L. G. Donaruma,* J. Med. Chem. **8** (1965) 388
2. *R. Duncan, S. Dimitrijević, E. G. Evagorou,* S.T.P. Pharma Sciences **6**(4) (1996) 237
3. *R. Duncan, J. Kopeček,* Soluble Synthetic Polymers as Potential Drug Carriers, u Polymers in Medicine, K. Dušek (Ed.), Springer, Berlin, Heidelberg, 1984, str. 53
4. *R. Duncan,* Anti-Cancer Drugs **3** (1992) 175
5. *P. Ferruti, A. S. Angeloni, G. Scapini, M. C. Tanzi,* New Oligomers and Polymers as Drug Carriers, u Recent Advances in Drug Delivery Systems, J. M. Anderson, S. W. Kim (Eds.), Plenum Press, New York, 1984, str. 63
6. *J. Kalal, J. Drobnik, J. Kopeček, J. Exner,* B. Polym. J. **10**(2) 111
7. *S. Dumitriu, M. Popa, M. Dumitriu,* J. Bioact. Compat. Polym. **4** (1989) 57
8. *R. Duncan,* Design of Anticancer Polymer Therapeutics, Third European Congress of Pharmaceutical Sciences, Edinburgh, 1996
9. *D. Tirell, D. Bailey, O. Vogl,* Polymers with Ultraviolet Absorbers as Functional Groups, u Polymeric Drugs, L. G. Donaruma, O. Vogl (Eds.), Academic Press, New York, San Francisco, London, 1978
10. *W. A. R. Heeswijk, M. E. Eenink, J. Feijen, H. M. Pinedo, I. Lenkelma, P. Lelieveld,* Proceedings of Intern. Symp. on Polymers in Medicine, Porto-Cervo, Sardinia, 1982
11. *R. Duncan, P. Rejmanova, J. Kopeček, J. B. Lloyd,* Biochim. Biophys. Acta **678** (1) (1981) 143
12. *R. Duncan, J. Kopeček, P. Rejmanova, J. B. Lloyd,* Biochim, Biophys. Acta **755** (1983) 518
13. *J. Kopeček, R. Duncan,* J. Controlled Release **6** (1987) 315
14. *R. Duncan, P. Kopečekova-Rejmanova, J. Strohalm, I. Hume, H. C. Cable, J. Pohl, J. B. Lloyd, J. Kopeček,* Br. J. Cancer **55** (2) (1979) 215
15. *J. Kalal,* Makromol. Chem. Suppl. **2** (1979) 215
16. *R. Duncan, J. B. Lloyd,* Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.) **27** (1) (1986) 13
17. *J. Kopeček,* J. Controlled Release **11** (1990) 279
18. *R. Duncan, J. B. Lloyd, P. Rejmanova, J. Kopeček,* Makromol. Chem. Suppl. **9** (1985) 3
19. *J. Kopeček,* Macromol. Chem. **178** (1977) 2169
20. *S. Dumitriu, M. Popa, M. Dumitriu,* J. Bioact. Compat. Polym. **4** (1989) 151
21. *I. Kalčić,* Magistarski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 1996.
22. *V. Chytry, A. Vrana, J. Kopeček,* Macromol. Chem. **179** (1978) 329
23. *A. Laane, V. Chytry, M. Haga, P. Sikk, A. Aaviksaar, J. Kopeček,* Collect. Czech. Chem Commun. **46** (1981) 1466
24. *K. Ulbrich, E. I. Zacharieva, J. Kopeček, I. C. Hume, R. Duncan,* Makromol. Chem. **188** (1987) 2497
25. *R. Duncan, P. Kopečkova, J. Strohalm, I. Hume, J. B. Lloyd, J. Kopeček,* Br. J. Cancer **57** (2) (1988) 147

26. *R. Duncan, I. C. Hume, P. Kopečkova, K. Ulbrich, J. Strohalm, J. Kopeček*, J. Controlled Release **10** (1989) 51
27. *N. L. Krinick, B. Rihova, K. Ulbrich, J. Strohalm, J. Kopeček*, Macromol. Chem. **191** (1990) 839
28. *Y. Grim, J. Kopeček*, New Polym. Mater. **3** (1) (1991) 49
29. *R. Duncan, L. W. Seymour, K. B. O'Hare, P. A. Flangan, S. Wedge, I. C. Hume, K. Ulbrich, J. Strohalm, V. Subr, F. Spreafico, M. Grandi, M. Ripamonti, M. Farao, A. Suarato*, J. Controlled Release **19** (1992) 331
30. *C. Pinazzi, J. C. Rabadeux, A. Pleurdeau, P. Niviere, J. P. Paubel, J. P. Benoit*, Macromol. Chem. **179** (1978) 1699
31. H. *Maeda, M. Ueda, T. Morinaga, T. Matsumoto*, J. Med. Chem. **28** (1985) 455
32. *K. Iwai, H. Maeda, T. Konno*, Cancer Research **44** (1984) 2115
33. *I. Kalčić, B. Zorc, I. Butula*, Int. J. Pharm. **136** (1996) 31
34. *C. Pinazzi, J. C. Rabadeux, A. Pleurdeau*, J. Polym. Sci. **15** (1977) 1319
35. *M. Przybylski, E. Fell, H. Ringsdorf, D. S. Zaharko*, Macromol. Chem. **179** (1978) 1719
36. *R. Cecchi, L. Rusconi, M. C. Tanzi, F. Danusso*, J. Med. Chem. **24** (1981) 622
37. *M. Azori, J. Pato, E. Csakvari, F. Tudos*, Macromol. Chem. **187** (1986) 2073
38. *C. Larsen*, Int. J. Pharm. **52** (1989) 55
39. *C. Larsen, B. H. Jensen, H. P. Olesen*, Acta Pharm. Nord. **3** (1991) 71
40. *S. Dumitriu, M. Popa*, Makromol. Chem. **189** (1988) 103
41. *T. Kojima, M. Hashida, S. Muranishi, H. Sezaki*, J. Pharm. Pharmacol. **32** (1980) 30
42. *C. Simionescu, S. Dumitriu*, Biologically Active Compounds Immobilized on Cellulose, u Polymers in Medicine, Biomedical Pharmacological Applications, E. Chiellini, P. Giusti (Eds.), Plenum Press, New York, London, 1983, str. 115
43. *F. Lapique, E. Dellacheire*, 26th Microsymposium on Polymers in Medicine and Biology, Prague, 1984.
44. *S. Dumitriu, M. Popa*, Bioactive Compat. Polym. **13** (1986) 285
45. *S. Dumitriu, R. Butnaru, C. Simionescu*, Cellulose Chem. Technol. **7** (1973) 553
46. *S. Dumitriu, M. Popa, C. Oniscu, M. Dumitriu*, Cellulose Chem. Technol. **19** (1985) 601
47. *C. Simionescu, S. Dimitriu, M. Popa, M. Dumitriu*, Polymer Bulletin **16** (1986) 319
48. *R. Duncan, H. C. Cable, P. Rejmanova*, J. B. Lloyd, Biochim. Biophys. Acta **799** (1984) 1
49. *E. Hurwitz, M. Wilchek, J. Pitha*, J. Appl. Biochem. **2** (1980) 25
50. *S. Dumitriu, M. Popa*, Makromol. Chem. **188** (1988) 103
51. *C. Simionescu, M. I. Popa, S. Dumitriu*, Colloid Polymer Sci. **263** (1985) 620
52. *S. Dumitriu, P. Vancea, M. Popa, D. Costin*, 3rd International Conference on Polymers in Medicine, Porto-Cervo, 1987.
53. *S. Dumitriu, M. Popa, C. Beldie*, Makromol. Chem. **19** (1988) 313
54. *S. Dumitriu, M. Popa, D. Dumitriu*, Pat. Rom. **97** (1989) 692
55. *S. Dumitriu, P. Vancea, D. Costin, M. Popa*, Clinical Materials **2** (1987) 141
56. T. *Ouchi, T. Banba, T. Matsumoto, S. Suzuki, M. Suzuki*, J. Bioact. Comp. Polymers **4** (1989) 362
57. *Y. Song, H. Onishi, T. Nagai*, Chem. Pharm. Bull. **40** (1992) 2822
58. *G. Giammona, B. Carlisi, G. Pitarresi, G. Fontana*, J. Bioact. Compat. Polym. **6** (1991) 129
59. *B. Zorc, S. Antolić, I. Butula*, Acta. Pharm. **43** (1993) 127
60. *B. Zorc, I. Butula*, Acta Pharm. **44** (1994) 103
61. *G. Giammona, L. I. Giannola, B. Carlisi, M. L. Bajardi*, Chem. Pharm. Bull. **37** (1989) 2245
62. *H. J. P. Ryser, W. C. Shen*, Proc. Natl. Acad. Sci. **75** (1978) 3867
63. *M. Przybylski, E. Fell, H. Ringsdorf, D. S. Zaharko*, Macromol. Chem. **179** (1978) 1719
64. *S. N. Ušakov, L. B. Truhmanova, E. V. Drozdova, T. M. Markelova*, Doklad. Akad. Nauk. **141** (1961) 1117
65. *G. Bauduin, D. Boudon, J. Martel, Y. Pietrasanta, B. Pucci*, Makromol. Chem. **182** (1981) 773
66. *B. Z. Weiner, A. Zilkha, G. Porath, Y. Grunfeld*, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. **11** (1976) 525
67. *B. Z. Weiner, A. Zilkha*, J. Med. Chem. **16** (1973) 573
68. *T. Ouchi, H. Fujie, S. Jokei, Y. Sakamoto, H. Chikashita*, J. Polymer Sci.: Part A: Polymer Chemistry **23** (1986) 2059
69. *J. Vermeersch, L. Ruys, E. Schacht, J. P. Remon, R. Duncan*, 26th Microsymposium on Polymers in Medicine and Biology, Prague, 1984.
70. *S. Zalipski, C. Gilon, A. Zilkha*, Eur. Polym. J. **19** (1983) 12, 1147
71. *R. Cecchi, L. Rusconi, M. C. Tanzi, F. Darusso, P. Ferruti*, J. Med. Chem. **24** (1981) 622
72. *H. B. Muss, N. Spell, D. Scudiery*, Invest New Drugs **8** (1990) 125
73. *A. Bachrach, A. Zilkha*, Eur. Polym. J. **20** (1984) 493

SUMMARY

Polymer-Drug Conjugates. II. Chemical and Pharmacological Characteristics

*B. Zorc and I. Kalčić**

Polymer-drug conjugates are polymeric prodrugs containing drugs bound to the macromolecular carriers by covalent linkages of limited stability. After cellular internalization of the conjugates by endocytosis, drugs are liberated and exhibit their pharmacological activities. Drug conjugation to a polymer dramatically alters the whole body pharmacokinetics, enables sustained or controlled drug release over a longer span of time, enlarges drug stability and solubility and diminishes drug dose and toxicity. In addition, soluble carrier can achieve either first-order (organ specific) or second-order (tumor specific) drug targeting. Polymer-drug conjugates are currently entering routine clinical use and some of them are approved by regulatory authorities.

Faculty of Pharmacy and Biochemistry,
University of Zagreb, Zagreb, Croatia
* *Present address: Pliva - Research Institute,*
Zagreb, Croatia

Received January 8, 1997
Accepted February 20, 1997