

DOI: <https://doi.org/10.60797/CHEM.2025.7.2>

ПРИМЕНЕНИЕ СОПОЛИМЕРОВ ЛАКТИДА В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обзор

Кузнецов П.М.¹, Гомзяк В.И.^{2,*}²ORCID : 0000-0001-7468-1062;¹МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация²Курчатовский институт, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (vgomzyak[at]gmail.com)

Аннотация

В настоящее время исследования в области медицины направлены на разработку и внедрение новых стратегий профилактики, диагностики и лечения различного рода заболеваний, создания вакцин и т.д. Большинство исследований ориентировано на улучшение противораковой терапии. В последние десятилетия наблюдается повышенное внимание к разработке наносомальных форм для доставки лекарственных препаратов, в частности, для терапии онкологических заболеваний. Биоразлагаемые полимеры на основе лактида и его производных являются одними из перспективных материалов для получения наноразмерных носителей противораковых препаратов для адресной доставки. В обзоре приведены данные о некоторых коммерческих препаратах на основе данных полимеров.

Ключевые слова: биоразлагаемые полимеры, полилактид, полимерные наночастицы, противораковые препараты.

APPLICATION OF LACTIDE COPOLYMERS IN THE TREATMENT OF CANCER

Review article

Kuznetsov P.M.¹, Gomzyak V.I.^{2,*}²ORCID : 0000-0001-7468-1062;¹MIREA – Russian University of Technology, Moscow, Russian Federation²Kurchatov Institute, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (vgomzyak[at]gmail.com)

Abstract

Currently, medical research is focused on developing and implementing new strategies for the prevention, diagnosis and treatment of various diseases, creating vaccines, etc. Most research is focused on improving cancer therapy. In recent decades, there has been increased attention to the development of nanosomal forms for drug delivery, in particular for the treatment of cancer. Biodegradable polymers based on lactide and its derivatives are among the most promising materials for the production of nanoscale carriers of anticancer drugs for targeted delivery. This review provides data on some commercial drugs based on these polymers.

Keywords: biodegradable polymers, polylactide, polymeric nanoparticles, anti-cancer drugs.

Введение

В настоящее время синтетические биоразлагаемые сложные полиэфиры на основе лактонов, в частности, на основе гомо- и сополимеров лактида, широко используются для разработки биodeградируемых конструкций (пины, винты, штифты, стержни и т.д.) для травматологии и ортопедии [1], полимерных наноструктур для программируемой доставки лекарственных препаратов [2], [3], [4], нетканых материалов и скаффолдов [5], [6], биосовместимых гидрогелей [7] и т.д. Перечисленные материалы должны отвечать многим требованиям, важнейшим из которых является биосовместимость. Под термином «биосовместимость» принято понимать способность материала, изделия или устройства не вызывать отрицательных реакций организма. Контроль над молекулярной и надмолекулярной структурами полимеров позволяет управлять их физико-химическими свойствами и профилем высвобождения активного вещества, что имеет важное значение для создания фармацевтических систем [2].

Сегодня активно ведутся работы не только по созданию более совершенных форм физиологически активных веществ (ФАВ), но и по разработке систем доставки этих соединений непосредственно в орган-мишень при последующем регулировании скорости их действия и времени пребывания в организме. В отличие от большинства выпускаемых мировой промышленностью базовых бионеразлагаемых полимеров, требующих повторной переработки или утилизации после использования [7], [8], [9], полимеры на основе лактида являются полностью биоразлагаемыми и, после выполнения своих функций, они деградируют до углекислого газа, воды и биомассы под действием факторов окружающей среды [3], [10]. Одним из важнейших направлений использования биоразлагаемых полимеров является получение наносомальных форм лекарственных препаратов для адресной доставки лекарственных препаратов, в том числе противораковых.

Число публикаций, посвященных синтезу и исследованию биоразлагаемых полимеров различной архитектуры, перспективных для использования в медицине, постоянно возрастает. Большое количество публикаций сосредоточено на подробном изучении влияния строения и состава синтезированных полимеров на их физико-химические свойства, кинетику деградации и параметры получаемых на их основе наночастиц. В связи с тем, что количество медицинских препаратов, в которых носителем терапевтических агентов являются прошедшие необходимые исследования

биоразлагаемые полимеры, постоянно растет, необходимо актуализировать обзорные работы, в которых будут представлены данные по имеющимся на рынке препаратам такого рода.

Доставка лекарств

Перспективным подходом к преодолению системной токсичности является использование наноразмерных носителей лекарственных препаратов, таких как липосомы, полимерные наночастицы, дендримеры и полимерные мицеллы. Включение химиотерапевтических агентов, часто гидрофобных, и других, вводимых внутривенно, с растворяющими агентами, в небольшие носители лекарств имеет ряд преимуществ по сравнению с системной химиотерапией. Наноразмерные носители лекарств пассивно нацелены на опухоли за счет эффекта повышенной проницаемости и удерживания, что приводит к более высокой концентрации лекарственного средства в месте, где образована опухоль, и снижению токсичности по сравнению с системным введением. Эти препараты с низкой молекулярной массой быстро выводятся печенью и почками и, загружая их в наночастицы, их биодоступность и последующая полезная нагрузка и противоопухолевый эффект значительно возрастают [11].

Внутричерепная доставка

Поскольку большинство противоопухолевых препаратов имеют плохую проницаемость через гематоэнцефалический барьер, возникла необходимость в разработке имплантируемых противоопухолевых частиц с биоразлагаемыми полимерами, которые обеспечивают профили замедленного высвобождения этих терапевтических препаратов в месте опухоли головного мозга. Биоразлагаемый, биосовместимый полимер [бис(п-карбософенокси)пропан и себадиновая кислота в молярном соотношении 20 :80 высвобождает противоопухолевый препарат кармустин [1,3-бис(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевину], алкилирующий агент нитрозомочевины, при внутричерепной имплантации в место резекции опухоли пациентам со злокачественной глиомой. Это был первый имплантат на полимерной основе, одобренный FDA для лечения опухолей головного мозга. Множественные доклинические исследования продемонстрировали безопасность и эффективность биосовместимых имплантатов на моделях опухолей головного мозга грызунов и приматов. О первом рандомизированном плацебо-контролируемом перспективном исследовании было сообщено в 1995 г. [12].

Сополимеры лактида с гликолидом (PLGA) использовали для доставки противоопухолевых агентов к злокачественным глиомам. Применение системно доставляемого камптотецина, инкапсулированного в наночастицы PLGA, показало повышенную переносимость обычно токсичного соединения. При инкапсулированном лечении рост опухоли внутричерепной глиомы мыши замедлился, а средняя выживаемость увеличилась. Затем ученые сформировали проникающие в мозг наночастицы PLGA и показали улучшенное внутричерепное распределение при доставке наночастиц посредством усиленной конвекции. Суперпарамагнитный оксид железа был включен в проникающие в мозг наночастицы. После доставки с усиленной конвекцией, с помощью МРТ с ослаблением сигнала было обнаружено, что распределение частиц продолжается более 1 месяца [13].

Наночастицы

Для разработки лекарственных форм с замедленным высвобождением противоопухолевых препаратов потенциальными биоразлагаемыми кандидатами являются наночастицы, изготовленные из полилактида и его производных. Наночастицы обычно имеют гладкую и сферическую форму с размером в диапазоне от нескольких нм до 100–1000 нм. Они могут быть получены различными способами, причем одним из наиболее часто используемых является метод испарения растворителя.

Наночастицы PLA использовались для доставки множества противоопухолевых гидрофобных лекарственных препаратов в доклинических моделях рака *in vitro* и *in vivo*. Например, они использовались для доставки темозоломида в клетки глиомы грызунов *in vitro*. Результаты показали, что противоопухолевая активность темозоломида остается неизменной при доставке с помощью наночастиц. Было показано, что ПЭГилированные наночастицы поли(DL-лактид-гликолид) могут доставлять противоопухолевый агент, такой как доцетаксел, к солидным (то есть твердым) опухолям. Нагруженные DTX ПЭГилированные наночастицы увеличивают период выведения препарата и обеспечивают значительное накопление в солидных опухолях [12]. BIND-014 представляет собой целевую наночастицу, состоящую из гидрофобного полимерного ядра PLA, инкапсулирующего DTX, и гидрофильной ПЭГ-короны с низкомолекулярным простатспецифическим мембранным антигеном, нацеленными на лиганды. Наночастицы предназначены для «нацеливания» и накопления в ткани опухоли предстательной железы и высвобождения доцетаксела измеряемым и контролируемым образом. Доклинические исследования показали, что эти нагруженные доцетакселом частицы увеличили период полувыведения из крови (приблизительно 20 часов), минимальное накопление в печени, а также подавили рост опухоли по сравнению со свободным доцетакселом. В ходе клинического исследования I фазы изучались два режима дозирования BIND-014 у пациентов с развитыми солидными опухолями, включая рак шейки матки, ампулярную аденокарциному, немелкоклеточный рак легкого, а также рак молочной железы и желудочно-кишечного тракта. BIND-014 хорошо переносился и демонстрировал линейный по дозе фармакокинетический профиль с длительным сохранением инкапсулированных доцетакселом циркулирующих наночастиц. BIND-014 в 2016 году начал проходить II фазу клинических испытаний на KRAS-положительный и плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, прогрессирующий и метастатический рак и рак предстательной железы [14].

Тамоксифен, модулятор рецепторов эстрогена, обладает хорошей пероральной биодоступностью, но имеет долгосрочные токсические эффекты. Чтобы увеличить концентрацию опухолевых клеток и избежать токсических побочных эффектов, для инкапсуляции тамоксифена начали применять полимерные наночастицы. Нагруженные тамоксифеном наночастицы PLGA продемонстрировали контролируемое непрерывное высвобождение в течение длительного периода времени и хорошее усваивание линией клеток рака молочной железы MCF-7 в пробирке. Нагруженные тамоксифеном наночастицы PLA также показали снижение гепатотоксичности и нефротоксичности,

значительно уменьшили размер опухоли в крысиной модели рака молочной железы [12]. Наночастицы PLA были исследованы для использования при лечении лейкемии. Нановолокна PLA и магнитные наночастицы Fe_3O_4 , блокированные тетрагептиламмонием, показали преимущественное поглощение клеточными линиями лейкемии K562 [15]. Это поглощение способствовало взаимодействию лейкозных клеток с противоопухолевым соединением даунорубицином и увеличило проникновение и поглощение этого лекарства раковыми клетками. Точно так же нанокомпозиты из нановолокон PLA и наночастиц золота, конъюгированных с даунорубицином, способствовали клеточной абсорбции даунорубицина лекарственно-устойчивыми лейкозными клетками [15]. Были разработаны ПЭГилированные наночастицы PLGA для доставки цитарабина и антиметаболита, нацеленных на лейкоз [16]. Цитарабин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта и имеет короткий период полураспада, что требует внутривенного введения нескольких доз и часто приводит к некрозу нормальных клеток. После многочисленных исследований было обнаружено, что ПЭГилированные наночастицы цитарабина PLGA были усвоены клетками лейкемии мышей, а также были в значительно более высокой концентрации в крови, костях и головном мозге по сравнению со свободным препаратом [16].

Использование наночастиц при метастатическом раке особенно интересно из-за их возможного широкого распространения в различные ткани посредством системной доставки. Врожденная способность самонаведения к опухоли некоторых составов наночастиц может быть полезной при нацеливании на несколько участков опухоли. Для рака желудка (высокометастатического заболевания), были приготовлены нагруженные медью наночастицы PLA, чтобы помочь в нацеливании на человеческий переносчик меди CTR-1, присутствующий в слизистой оболочке желудка и в клеточной линии аденокарциномы желудка человека, связанной с CTR-1. CTR-1 играет ключевую роль в захвате препаратов платины, а снижение выражения этого переносчика приводит к устойчивости опухолевых клеток. Наночастицы PLA, нагруженные медью, оказывают цитотоксическое действие на линию клеток рака желудка MKN-54 и проявляют повышенный апоптоз [12].

Наночастицы для интраназальной доставки

Наночастицы улучшили доставку лекарств и расширили возможности их применения. Для лечения множества проблем со здоровьем, проникающие в слизь частицы могут способствовать доставке соединений через покрытые слизистой оболочкой эпителия, такие как глаза, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и носовые ходы. Интраназальная доставка препаратов была исследована при различных состояниях ЦНС, таких как инсульт, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, эпилепсия и психические расстройства, и показала большие перспективы [17]. Помимо обеспечения прямого пути к ЦНС, интраназальная доставка лекарств дает еще несколько преимуществ. Во-первых, это бесконтактный и простой в применении способ доставки. Во-вторых, присутствует большая площадь поверхности, которая вызывает быстрое поглощение [17]. И, в-третьих, интраназальная доставка позволяет избежать эффектов первого прохождения через печень. Для преодоления проблемы интраназальной доставки в ЦНС, лекарственные средства могут быть инкапсулированы в носители, такие как циклодекстрины, микроэмульсии и наночастицы. В данном случае полимерные наночастицы имеют несколько преимуществ из-за их контролируемого и продолжительного воздействия на высвобождение лекарств и внутриклеточное поглощение. Т. Musumeci и др. [16] оценили наночастицы PLA, PLGA и хитозана, а также оценили их поглощение обонятельными обволакивающими клетками. В своих работах они продемонстрировали, что наночастицы из PLGA имеют более высокий рост поглощения по сравнению с наночастицами из PLA и наночастицами из хитозана [16].

Товарные формы некоторых клинически доступных продуктов из полилактида и его производных

Lupron Depot® — это препарат, содержащий PLGA-микросферы, которые инкапсулированы лейпролидацетатом/лейпрорелином. Он является одним из первых продуктов на основе полимерных систем с контролируемым высвобождением для доставки пептидов. Takeda-Abbott Products, совместное предприятие, созданное Abbott Laboratories и Takeda Pharmaceuticals в 1977 году, первоначально разработало Lupron Depot®. Лейпрорелин был одобрен в 1985 году в качестве подкожной инъекции. Позже FDA одобрило Lupron Depot® в 1989 году для лечения прогрессирующего рака предстательной железы, а также для лечения эндометриоза и преждевременного полового созревания у детей [18]. Lupron Depot® (выделение лекарственного вещества происходит в течение 1 месяца) был разработан с использованием PLGA с ММ около 14 кДа и соотношением молочной кислоты к гликолевой кислоте 75:25. Первоначальный отбор подходящего сополимера для рецептуры Lupron Depot проводили с помощью подкожного имплантата квадратной пластины полилактида со средней ММ в диапазоне от 6 до 50 кДа и сополимера PLGA со средней ММ в диапазоне от 6 до 13.5 кДа и молярным отношением лактида к гликолиду от 90:10 до 55:45. В итоге наблюдалась двухфазная картина потери полимера с начальным запаздыванием, за которым следовала экспоненциальная деградация полимера. Время запаздывания и период полураспада разложения увеличивались с увеличением молекулярной массы или с уменьшением содержания гликолида. Профиль высвобождения лейпрорелина из PLGA in vivo с молекулярной массой около 14 кДа и соотношением полимеров 75:25 был идеальным для препарата, рассчитанного на 1 месяц [19]. Этот состав снизил общую дозу лейпрорелина до одной восьмой дневной инъекционной дозы, необходимой для достижения определенного уровня тестостерона. 3-месячная инъекция отличается от 1-месячной инъекции заменой сополимера PLGA на PLA в качестве носителя, а также отсутствием желатина. Основным преимуществом Lupron Depot® является значительное сокращение количества инъекций, необходимых для лечения, что увеличивает как соблюдение пациентом прописанного врачом лечения, так и его удобство. Кроме того, полимер, в который инкапсулировано лекарство, обеспечивает регулируемую кинетику разложения с контролируемым высвобождением и с хорошо установленной безопасностью и биосовместимостью. Lupron Depot® — это один из первоначально разработанных пептидных препаратов с замедленным высвобождением, который стимулировал фармацевтический рынок к выпуску гораздо большего количества таких продуктов, обеспечивающих лучшее соблюдение пациентом режима лечения и более высокую эффективность лечения [20].

Atridox®, продукт Atrix Laboratories, был одобрен FDA в 1998 году для лечения заболеваний пародонта. Инфекции пародонта поражают опорные структуры вокруг зубов, они распространены во всех возрастных группах людей. Степень тяжести заболевания может варьировать от простого воспаления десен до серьезного повреждения мягких тканей и костей, поддерживающих зубы. Atridox представляет собой 10% состав доксициклина гиклата в биоразлагаемой гелевой системе, содержащей смесь полилактида и N-метил-2-пирролидона. Этот продукт поставляется в двух шприцевых системах смешения. Шприц А содержит 450 мг смеси, которая представляет собой биоразлагаемую текучую полимерную композицию, содержащую 36,7% PLA, растворенного в 63,3% NMP. Шприц В содержит 50 мг доксициклина гиклата, эквивалентного 42,5 мг доксициклина. Текучий полимерный гель заполняет и ограничивает форму десневого кармана, затем он затвердевает до воскообразной консистенции при контакте с жидкостью из десневой щели. Гель приводит к длительному высвобождению доксициклина в течение 7 дней и снижению количества анаэробных патогенов до 60 % в течение 6 месяцев после лечения [20].

Atrisorb® — это доксициклин, содержащий синтетический рассасывающийся барьер для направленного образования тканей при пародонтите. Пародонтит — это медицинский термин, используемый для описания разрушения тканей пародонта с последующей потерей зубов. При регенерации пародонта используются различные материалы для управляемой регенерации кости и управляемой регенерации ткани. На ранних стадиях восстановления пародонта способствовали мембраны из вспененного политетрафторэтилена и плотного политетрафторэтилена, но они были неабсорбируемыми. Atrisorb® представляет собой синтетический абсорбируемый барьер управляемой регенерации ткани с 4% доксициклина, содержащего полимер PLA в NMP. Он был разработан для уменьшения бактериальной колонизации мембраны. Потенциал этой барьерной мембраны был оценен путем измерения глубины зондирования, клинического уровня принадлежности и рецессии десны, что обеспечивало благоприятное восстановление поврежденной ткани пародонта [20].

Sculptra® представляет собой микросферическую формулу полилактида, отнесенную к категории косметических средств и одобренную в 2004 году FDA для лечения липоатрофии лица. Первоначально для лечения дефицита кожи лица, вызванного возрастом/заболеванием, были предприняты различные методы, а коллагеновые наполнители и наполнители гиалуроновой кислоты были одними из наиболее часто используемых материалов для этой цели. Препарат Sculptra® содержит микрочастицы PLA, апирогенный маннит и натриевую карбоксиметилцеллюлозу. Это лекарственное средство доступно в виде твердой лекарственной формы (порошок или пористая масса) и может быть введено путем смешивания со стерильной водой. Доклинические исследования показали, что PLA ответственен за фиброплазию, которая приводит к образованию коллагена. Клинические исследования инъекционного PLA для лечения липоатрофии у ВИЧ-инфицированных пациентов привели к значительному улучшению толщины кожного покрова и качества жизни пациентов. Лечение препаратом Sculptra может длиться до 2 лет, в то время как традиционные наполнители немедленно дают ответную реакцию, однако лечение является наименее стойким. Более продолжительное время лечения позволяет пациентам сохранять естественный вид после лечения [20], [21].

Eligard® depot, разработанный лабораториями Atrix, получил одобрение FDA для лечения рака предстательной железы в 2002 году. Eligard® depot поставляется в виде системы с двумя шприцами, один из которых содержит порошок ацетата лейпролида, а другой — полимер AtriGel®. AtriGel® — это новая система доставки, состоящая из биоразлагаемого полимера PLGA, растворенного в биосовместимом и смешивающемся с водой растворителе, таком как NMP. Перед введением два шприца соединяют и их содержимое смешивают для получения однородной суспензии. При введении раствора полимера в организм органический растворитель рассеивается в окружающей ткани, а вода проникает в имплант, что приводит к разделению фаз и последующей коагуляции полимера с образованием имплантата in situ. Затем этот имплантат высвобождает лейпролид контролируемым образом по мере того, как полимерная матрица со временем разлагается. Преимущество системы имплантатов AtriGel® in situ над системой микросфер заключается в формировании с помощью AtriGel® единой, относительно большой сферы, что приводит к меньшей площади поверхности и меньшему разрушению ацетата лейпролида. Скорость высвобождения ацетата лейпролида регулируется изменением молекулярной массы полимера и концентраций растворителя. Эта уникальная особенность системы AtriGel® привела к появлению ряда препаратов Eligard depot, используемых для лечения на различные сроки: 1 месяц (доза 7,5 мг), 3 месяца (доза 22,5 мг) и 6 месяцев (доза 45 мг). 1-месячная рецептура содержит PLGA с соотношением DL-лактида к гликолиду с карбоксильными концевыми группами 50:50. 3-месячная рецептура Eligard содержит полимер PLGA в молярном соотношении 75:25 DL-лактида к гликолиду с гександиолом. Молярное соотношение PLGA для 6-месячного препарата составляет 85:15 DL-лактида к гликолиду [20], [22].

Profact Depot® или Suprefact Depot®, препарат с использованием в качестве капсулирующего полимера PLGA, содержащий ацетат бусерелина, используется для паллиативного лечения прогрессирующего рака предстательной железы. Препарат выпускается в виде товарных форм, содержащих по 6,6 мг и 9,9 мг ацетата бусерелина, соответственно, в предварительно заполненных шприцах. В клинических фармакологических исследованиях с 2-месячным препаратом максимальное высвобождение было зафиксировано на 1-й день, за которым последовала длительная фаза плато, продолжавшаяся восемь недель. После этого периода наблюдалось ускоренное разложение материала имплантата с конечным периодом полураспада высвобождения 20–30 дней. Профиль высвобождения 3-месячного препарата был двухфазным, и наблюдалось незначительное начальное высвобождение, за которым следовала фаза медленного, устойчивого высвобождения, которая продолжалась около 3 месяцев [20], [23].

Блок-сополимеры полиэтиленгликоля с полилактидом

Амфифильные полимеры, например, такие как блок-сополимеры полиэтиленгликоля (ПЭГ) с лактонами, являются одними из наиболее перспективных носителей для воздействия на опухоли. Диблок-сополимер полилактид-ПЭГ обычно используется для создания систем доставки лекарств при различных видах рака. Химиотерапевтические препараты нагружаются в сополимер ПЛА-ПЭГ, что позволяет регулировать скорость высвобождения и доставку лекарств к определенному участку опухоли [24], [25]. Рак молочной железы очень распространен среди женщин.

Паклитаксел является одним из важнейших препаратов для лечения рака яичников, молочной железы и легких, однако его частое применение приводит к развитию лекарственной устойчивости. Для снижения системной токсичности, низкого внутриклеточного поглощения и низкой биодоступности, используют полимерные наночастицы. Для улучшения способности препарата к таргетированию раковых клеток, гиалуроновая кислота (ГК) используется в качестве таргетирующего фрагмента на поверхности наночастиц (НЧ). В исследовании [26] разработаны наночастицы на основе сополимера полимолочной-со-гликолевой кислоты (ПЛГК) с поверхностно-функционализированной гиалуроновой кислотой, инкапсулированных с паклитакселом или куркумином, для воздействия на интегральный клеточный гликопротеин CD44v, экспрессируемый на клетках рака молочной железы. Обнаружено, что наночастицы с поверхностно-функционализированной ГК в сочетании с паклитакселом и куркумином значительно повышают цитотоксичность по сравнению с НЧ без поверхностно-функционализированной гиалуроновой кислоты и свободными препаратами, а также в 2,5 раза увеличивают поглощение НЧ клетками по сравнению со свободными препаратами. На основании этих результатов можно сделать вывод, что комбинация препаратов на основе функционализированных гиалуроновой кислотой наночастиц будет полезна для терапии рака молочной железы. В работе [27] получены наночастицы на основе сополимеров полилактид-хитозан и полилактид-PEG-фолиевая кислота/хитозан-полилактид, которые обладают высокой способностью к целенаправленной доставке кверцетина — противоракового соединения, обнаруженного в водном экстракте моринги (из растительной ткани и каллуса), к раковым клеткам.

В работе [28] получены наночастицы двойного назначения «хитозан-полимолочная кислота-полиэтиленгликоль», которые воздействуют на глюкозу для улучшения доставки паклитаксела и малой интерферирующей РНК-флуоресцеинамида (siRNA-FAM) к раковым клеткам. Соплимер PLA-хитозан-PEG-глюкоза был синтезирован путём связывания хитозана PLA и PEG-Glu, а затем был охарактеризован с помощью инфракрасной Фурье-спектроскопии и протонного ядерного магнитного резонанса. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) и динамическое рассеяние света (ДРС) использовались для анализа морфологии, размера и поверхностного заряда наночастиц. Изображения, полученные с помощью СЭМ, показали, что наночастицы имеют сферическую структуру, а анализ ДРС показал их средний размер приблизительно 188 нм, а их способность переносить лекарственные вещества оценивали с помощью проточной цитометрии. Результаты показали, что сополимер PLA-хитозан-PEG-Glu проявил низкую токсичность благодаря комбинации PLA и PEG, в то время как эффективность транспорта siRNA-FAM была значительно выше, чем у немодифицированной РНК. Лечение протоковой аденокарциномы поджелудочной железы представляет собой сложную терапевтическую задачу из-за уникального микроокружения опухоли, характеризующегося спавшимися кровеносными сосудами и повышенным внутриопухолевым давлением, что существенно затрудняет проникновение и распределение препаратов. В исследовании [29] синтезированы модифицированные глюкозой наночастицы ПЭГ-ПЛА (полиэтиленгликоль-полимолочная кислота) в качестве системы доставки доксорубина. Показано улучшение проницаемости и таргетной способности наночастиц в клетках рака поджелудочной железы, используя гликозилирование, что значительно увеличило накопление препарата в микроокружении опухоли. Продemonстрировано высокое поглощение наночастиц клетками *in vitro*, а также показана улучшенная проникающая способность в 3D-моделях опухолевых сфероидов. Кроме того, эксперименты *in vivo* выявили значительное увеличение накопления наночастиц в области опухоли и оптимальные характеристики высвобождения препарата. Таким образом, модифицированные глюкозой наночастицы ПЭГ-ПЛА обладают значительным потенциалом для клинического применения в лечении протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, эффективно повышая терапевтическую эффективность химиотерапевтических препаратов.

В свете растущей глобальной проблемы, связанной с устойчивостью к противомикробным препаратам, крайне важно изучать альтернативные методы, которые могут воздействовать на патогенные микроорганизмы. Одна из таких стратегий предполагает использование антимикробных пептидов и стигмуринов — один из таких антимикробных пептидов, присутствующих в бразильском скорпионе *Tityus stigmurus*, который обладает антимикробной, антипролиферативной и противопаразитарной активностью. В работе [30] синтезированы и охарактеризованы стигмурин и его аналоги, обозначенные как S1 и S2. Исследования стигмурина и его аналогов показали, что аналоги проявляют повышенную антимикробную эффективность, но часто приводят к усилению гемолиза, что ограничивает их терапевтическое применение. Чтобы предотвратить связанную с этим токсичность этих пептидов, был синтезирован диблок-сополимер полилактид-полиэтиленгликоль для получения наночастиц со средним диаметром приблизительно 160–180 нм. Основная часть исследования включала оценку антимикробной (*Bacillus subtilis*), антибиопленочной (*B. subtilis* и *Pseudomonas aeruginosa*), антипролиферативной (HEK293 и RAW264.7) и гемолитической активности пептидов. Результаты показали, что аналоговые пептиды проявляют повышенную антимикробную и антибиопленочную активность по сравнению со стигмурином природного типа. Более того, инкапсуляция пептидов в наночастицы полилактид-полиэтиленгликоль сохраняла антимикробную активность против *B. subtilis*. Кроме того, инкапсуляция значительно снижала гемолиз и цитотоксичность на 10–20%, тем самым улучшая их профиль безопасности.

Заключение

Показано, что биоразлагаемые гидрофобные сложные полиэфиры как полилактид и его сополимеры имеют широкое применение в качестве полимерного материала для создания систем доставки лекарств. Лекарственные формы на основе PLA и его сополимеров имеют ряд преимуществ: биоразлагаемость, биосовместимость, экологичность и возможность создания контролируемой доставки лекарственных препаратов за счет регулирования молекулярной массы, стереоспецифичности, а также надмолекулярной организации полимеров. Наночастицы полилактида способствуют повышению стабильности лекарственных средств, а также увеличению эффективности лечения из-за длительного высвобождения терапевтического агента из стабильных наночастиц. Вышеперечисленные достоинства объясняют их применение в различных областях биомедицины: онкологии, ортопедии, стоматологии, трансплантации кожи и др.

Финансирование

Работа выполнена в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» (соглашение от 31.03.2025 № 075-15-2025-020, федеральный проект «Университеты для поколения лидеров» национального проекта «Молодежь и дети»).

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The work was carried out as part of the "Priority 2030" strategic academic leadership programme (agreement No. 075-15-2025-020 dated 31 March 2025, federal project "Universities for a Generation of Leaders", part of the national project "Youth and Children").

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Агаджанян В.В. Биodeградируемые импланты в ортопедии и травматологии. Наш первый опыт / В.В. Агаджанян, А.А. Пронских, В.А. Демина [и др.] // Политравма. — 2016. — № 4. — С. 85–93.
2. Седуш Н.Г. Наносомальные лекарственные формы на основе биоразлагаемых сополимеров лактида с различной молекулярной структурой и архитектурой / Н.Г. Седуш, Ю.А. Кадина, Е.В. Разуваева [и др.] // Российские нанотехнологии. — 2021. — Т. 16. — № 4. — С. 462–481. — DOI: 10.1134/S1992722321040117.
3. Гомзяк В.И. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от импланта к органу / В.И. Гомзяк, В.А. Демина, Е.В. Разуваева [и др.] // Тонкие химические технологии. — 2017. — Т. 12. — № 5. — С. 5–20.
4. Гомзяк В.И. Линейные и разветвленные полимеры лактида для систем направленной доставки лекарственных средств / В.И. Гомзяк, Н.Г. Седуш, А.А. Пучков [и др.] // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. — 2021. — Т. 63. — № 3. — С. 190–206. — DOI: 10.31857/S2308113921030062.
5. Klabukov I. Biomechanical Behaviors and Degradation Properties of Multilayered Polymer Scaffolds: The Phase Space Method for Bile Duct Design and Bioengineering / I. Klabukov, T. Trenchurin, A. Shepelev [et al.] // Bionanoscience. — 2023. — Vol. 11. — № 3. — P. 977–983. — DOI: 10.3390/biomedicines11030745.
6. Grigoriev T.E. Effect of Molecular Characteristics and Morphology on Mechanical Performance and Biocompatibility of PLA-Based Spongy Scaffolds / T.E. Grigoriev, T.B. Bukharova, A.V. Vasilyev [et al.] // BIONANOSCIENCE. — 2018. — Vol. 8. — № 4. — P. 977–983. — DOI: 10.1007/s12668-018-0557-9.
7. Ярославов А.А. Жизненный цикл полимерного материала: проблемы и перспективы / А.А. Ярославов, М.С. Аржаков, А.Р. Хохлов // Вестник Российской академии наук. — 2022. — Т. 92. — № 1. — С. 15–22. — DOI: 10.31857/S086958732201011X.
8. Ярославов А.А. Планета в тисках пластикового мусора: мифы, реальность, перспективы / А.А. Ярославов, М.С. Аржаков, А.Р. Хохлов // Природа. — 2025. — № 2 (1314). — С. 27–36. — DOI: 10.7868/S0032874X25020033.
9. Ярославов А.А. Одноразовая полимерная упаковка: проблема без решения? / А.А. Ярославов, М.С. Аржаков, А.Р. Хохлов // Вестник Российской академии наук. — 2022. — Т. 92. — № 10. — С. 961–970. — DOI: 10.31857/S0869587322100115.
10. Аржакова О.В. Полимеры будущего / О.В. Аржакова, М.С. Аржаков, Э.Р. Бадамшина [и др.] // Успехи химии. — 2022. — Т. 91. — № 12. — 5062 с. — DOI: 10.57634/RCR5062.
11. Oerlemans C. Polymeric micelles in anticancer therapy: Targeting, imaging and triggered release / C. Oerlemans, W. Bult, M. Bos [et al.] // Pharmaceutical Research. — 2010. — Vol. 27. — № 12. — P. 2569–2589. — DOI: 10.1007/s11095-010-0233-4.
12. Tyler B. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications / B. Tyler, D. Gullotti, A. Mangraviti [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2016. — Vol. 107. — P. 163–175. — DOI: 10.1016/j.addr.2016.06.018.
13. Strohbehn G. Imaging the delivery of brain-penetrating PLGA nanoparticles in the brain using magnetic resonance / G. Strohbehn, R.R.T. Ragheb, T.M. Fahmy [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. — 2015. — Vol. 121. — № 3. — P. 441–449. — DOI: 10.1007/s11060-014-1658-0.
14. Von Hoff D.D. Phase I Study of PSMA-Targeted Docetaxel-Containing Nanoparticle BIND-014 in Patients with Advanced Solid Tumors / D.D. Von Hoff, M.M. Mita, R.K. Ramanathan [et al.] // Clinical Cancer Research. — 2016. — Vol. 13. — № 13. — P. 3157–3163. — DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2548.
15. Lü G. Novel Nanocomposite of Nano Fe₃O₄ and Polylactide Nanofibers for Application in Drug Uptake and Induction of Cell Death of Leukemia Cancer Cells / G. Lü, F. He, X. Wang [et al.] // Langmuir. — 2008. — Vol. 24. — № 5. — P. 2151–2156. — DOI: 10.1021/la702845s.
16. Musumeci T. Nose-to-brain delivery: evaluation of polymeric nanoparticles on olfactory ensheathing cells uptake / T. Musumeci, R. Pellitteri, M. Spatuzza [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2014. — Vol. 103. — № 2. — P. 628–635. — DOI: 10.1002/jps.23836.
17. Lochhead J.J. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system / J.J. Lochhead, R.G. Thorne // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2012. — Vol. 64. — № 7. — P. 614–628. — DOI: 10.1016/j.addr.2011.11.002.
18. Wright J.C. Historical Overview of Long Acting Injections and Implants / J.C. Wright, A.S. Hoffman. — Springer, Boston : Advances in Delivery Science and Technology, 2011. — P. 11–24. — DOI: 10.1007/978-1-4614-0554-2_2.

19. Ogawa Y. In vivo release profiles of leuprolide acetate from microcapsules prepared with polylactic acids or copoly(lactic/glycolic) acids and in vivo degradation of these polymers / Y. Ogawa, H. Okada, M. Yamamoto [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. — 1988. — Vol. 36. — № 7. — P. 2576–2581. — DOI: 10.1248/cpb.36.2576.
20. Jain A. Injectable formulations of poly(lactic acid) and its copolymers in clinical use / A. Jain, K.R. Kunduru, A. Basu [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2016. — Vol. 107. — P. 213–227. — DOI: 10.1016/j.addr.2016.07.002.
21. De Jong W.H. Tissue response to partially in vitro predegraded poly-L-lactide implants / W.H. De Jong, J.E. Bergsma, J.E. Robinson [et al.] // Biomaterials. — 2005. — Vol. 26. — № 14. — P. 1781–1791. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.06.026.
22. Ravivarapu H.B. Sustained activity and release of leuprolide acetate from an in situ forming polymeric implant / H.B. Ravivarapu, K.L. Moyer, R.L. Dunn // AAPS PharmSciTech. — 2000. — Vol. 1. — № 1. — P. 1–8. — DOI: 10.1208/pt010101.
23. Anderson J.M. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres / J.M. Anderson, M.S. Shive // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2012. — Vol. 64. — P. 72–82. — DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.004.
24. Mundel R. Emerging uses of PLA–PEG copolymer in cancer drug delivery / R. Mundel, T. Thakur, M. Chatterjee // 3 Biotech. — 2022. — Vol. 12. — № 2. — 41 p. — DOI: 10.1007/s13205-021-03105-y.
25. de Oliveira S.A. Strategies for Cancer Treatment Based on Photonic Nanomedicine / S.A. de Oliveira, R. Borges, D. dos Santos Rosa [et al.] // Materials. — 2021. — Vol. 14. — № 6. — 1435 p. — DOI: 10.3390/ma14061435.
26. Praveena J. Dual drug delivery of Paclitaxel and Curcumin via hyaluronic acid functionalized nanoparticles for improved breast cancer therapy / J. Praveena, Y. Rallapallia, K. Suresh Kizhakkannoodana [et al.] // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. — 2025. — Vol. 36. — № 17. — P. 2677–2700. — DOI: 10.1080/09205063.2025.2525668.
27. Noruzpour M. Delivery of *Moringa oleifera* Extract via PLA-PEG-FA/Chitosan-PLA NPs into Breast Cancer Cell Lines / M. Noruzpour, R.A. Zakaria, N. Zare [et al.] // BioNanoScience. — 2025. — Vol. 15. — № 2. — 287 p. — DOI: 10.1007/s12668-025-01902-w.
28. Mohajeri S. Design and preparation of PLA-chitosan-PEG glucose copolymer for combined delivery of Paclitaxel and siRNA / S. Mohajeri, S. Dashti, M. Noruzpour [et al.] // Discover Applied Sciences. — 2025. — Vol. 7. — № 801. — 26 p. — DOI: 10.1007/s42452-025-07458-4.
29. Liang Z. Glucose-modified PEG-PLA self-assembled nano-micelles optimize DOX enrichment, tissue penetration, and tumor suppression effects in pancreatic ductal adenocarcinoma / Z. Liang, J. Li, H. Hai [et al.] // Journal of Drug Delivery Science and Technology. — 2025. — Vol. 110. — 107073 p. — DOI: 10.1016/j.jddst.2025.107073.
30. Thakur A. Stigmurin encapsulated PLA–PEG ameliorates its therapeutic potential, antimicrobial and antiproliferative activities / A. Thakur, H.K. Alajangi, A. Sharma [et al.] // Discover Nano. — 2025. — Vol. 20. — № 1. — 50 p. — DOI: 10.1186/s11671-025-04224-8.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Agadzhanian V.V. Biodegradiruemie implanti v ortopedii i travmatologii. Nash pervii opit [Biodegradable implants in orthopedics and traumatology. Our first experience] / V.V. Agadzhanian, A.A. Pronskikh, V.A. Demina [et al.] // Politravma [Polytrauma]. — 2016. — № 4. — P. 85–93. [in Russian]
2. Sedush N.G. Nanosomalnie lekarstvennye formi na osnove biorazlagaemikh sopolimerov laktida s razlichnoi molekulyarnoi strukturoi i arkhitekturoi [Nanoformulations of Drugs Based on Biodegradable Lactide Copolymers with Various Molecular Structures and Architectures] / N.G. Sedush, Yu.A. Kadina, E.V. Razuvaeva [et al.] // Rossiiskie nanotekhnologii [Nanobiotechnology Reports]. — 2021. — Vol. 16. — № 4. — P. 462–481. — DOI: 10.1134/S1992722321040117. [in Russian]
3. Gomzyak V.I. Biorazlagaemie polimernie materialy dlya meditsini: ot implanta k organu [Biodegradable polymer materials for medical applications: From implants to organs] / V.I. Gomzyak, V.A. Demina, E.V. Razuvaeva [et al.] // Tonkie khimicheskie tekhnologii [Fine Chemical Technologies]. — 2017. — Vol. 12. — № 5. — P. 5–20. [in Russian]
4. Gomzyak V.I. Lineinnye i razvetvlennye polimeri laktida dlya sistem napravlennoi dostavki lekarstvennykh sredstv [Linear and Branched Lactide Polymers for Targeted Drug Delivery Systems] / V.I. Gomzyak, N.G. Sedush, A.A. Puchkov [et al.] // Visokomolekulyarnye soedineniya. Seriya B [Polymer Science, Series B]. — 2021. — Vol. 63. — № 3. — P. 190–206. — DOI: 10.31857/S2308113921030062. [in Russian]
5. Klabukov I. Biomechanical Behaviors and Degradation Properties of Multilayered Polymer Scaffolds: The Phase Space Method for Bile Duct Design and Bioengineering / I. Klabukov, T. Tenchurin, A. Shepelev [et al.] // Bionanoscience. — 2023. — Vol. 11. — № 3. — P. 977–983. — DOI: 10.3390/biomedicines11030745.
6. Grigoriev T.E. Effect of Molecular Characteristics and Morphology on Mechanical Performance and Biocompatibility of PLA-Based Spongy Scaffolds / T.E. Grigoriev, T.B. Bukharova, A.V. Vasilyev [et al.] // BIONANOSCIENCE. — 2018. — Vol. 8. — № 4. — P. 977–983. — DOI: 10.1007/s12668-018-0557-9.
7. Yaroslavov A.A. Zhiznennii tsikl polimernogo materiala: problemi i perspektivi [The Life Cycle of Polymer Materials: Problems and Prospects] / A.A. Yaroslavov, M.S. Arzhakov, A.R. Khokhlov // Vestnik rossiiskoi akademii nauk [Herald of the Russian Academy of Sciences]. — 2022. — Vol. 92. — № 1. — P. 15–22. — DOI: 10.31857/S086958732201011X. [in Russian]
8. Yaroslavov A.A. Planeta v tiskakh plastikovogo musora: mifi, realnost, perspektivi [The planet in the clutches of plastic garbage: myths, reality, prospects] / A.A. Yaroslavov, M.S. Arzhakov, A.R. Khokhlov // Priroda [Nature]. — 2025. — 2 (1314). — P. 27–36. — DOI: 10.7868/S0032874X25020033. [in Russian]
9. Yaroslavov A.A. Odnorazovaya polimernaya upakovka: problema bez resheniya? [Disposable Polymer Packaging: A Problem without a Solution?] / A.A. Yaroslavov, M.S. Arzhakov, A.R. Khokhlov // Vestnik rossiiskoi akademii nauk [Herald of

- the Russian Academy of Sciences]. — 2022. — Vol. 92. — № 10. — P. 961–970. — DOI: 10.31857/S0869587322100115. [in Russian]
10. Arzhakova O.V. Polimeri budushchego [Polymers for the future] / O.V. Arzhakova, M.S. Arzhakov, E.R. Badamshina [eyt al.] // Uspekhi khimii [Advances in Chemistry]. — 2022. — Vol. 91. — № 12. — 5062 p. — DOI: 10.57634/RCR5062. [in Russian]
 11. Oerlemans C. Polymeric micelles in anticancer therapy: Targeting, imaging and triggered release / C. Oerlemans, W. Bult, M. Bos [et al.] // Pharmaceutical Research. — 2010. — Vol. 27. — № 12. — P. 2569–2589. — DOI: 10.1007/s11095-010-0233-4.
 12. Tyler B. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications / B. Tyler, D. Gullotti, A. Mangraviti [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2016. — Vol. 107. — P. 163–175. — DOI: 10.1016/j.addr.2016.06.018.
 13. Strohbehn G. Imaging the delivery of brain-penetrating PLGA nanoparticles in the brain using magnetic resonance / G. Strohbehn, R.R.T. Ragheb, T.M. Fahmy [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. — 2015. — Vol. 121. — № 3. — P. 441–449. — DOI: 10.1007/s11060-014-1658-0.
 14. Von Hoff D.D. Phase I Study of PSMA-Targeted Docetaxel-Containing Nanoparticle BIND-014 in Patients with Advanced Solid Tumors / D.D. Von Hoff, M.M. Mita, R.K. Ramanathan [et al.] // Clinical Cancer Research. — 2016. — Vol. 13. — № 13. — P. 3157–3163. — DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2548.
 15. Lü G. Novel Nanocomposite of Nano Fe₃O₄ and Polylactide Nanofibers for Application in Drug Uptake and Induction of Cell Death of Leukemia Cancer Cells / G. Lü, F. He, X. Wang [et al.] // Langmuir. — 2008. — Vol. 24. — № 5. — P. 2151–2156. — DOI: 10.1021/la702845s.
 16. Musumeci T. Nose-to-brain delivery: evaluation of polymeric nanoparticles on olfactory ensheathing cells uptake / T. Musumeci, R. Pellitteri, M. Spatuzza [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2014. — Vol. 103. — № 2. — P. 628–635. — DOI: 10.1002/jps.23836.
 17. Lochhead J.J. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system / J.J. Lochhead, R.G. Thorne // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2012. — Vol. 64. — № 7. — P. 614–628. — DOI: 10.1016/j.addr.2011.11.002.
 18. Wright J.C. Historical Overview of Long Acting Injections and Implants / J.C. Wright, A.S. Hoffman. — Springer, Boston : Advances in Delivery Science and Technology, 2011. — P. 11–24. — DOI: 10.1007/978-1-4614-0554-2_2.
 19. Ogawa Y. In vivo release profiles of leuprolide acetate from microcapsules prepared with polylactic acids or copoly(lactic/glycolic) acids and in vivo degradation of these polymers / Y. Ogawa, H. Okada, M. Yamamoto [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. — 1988. — Vol. 36. — № 7. — P. 2576–2581. — DOI: 10.1248/cpb.36.2576.
 20. Jain A. Injectable formulations of poly(lactic acid) and its copolymers in clinical use / A. Jain, K.R. Kunduru, A. Basu [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2016. — Vol. 107. — P. 213–227. — DOI: 10.1016/j.addr.2016.07.002.
 21. De Jong W.H. Tissue response to partially in vitro predegraded poly-L-lactide implants / W.H. De Jong, J.E. Bergsma, J.E. Robinson [et al.] // Biomaterials. — 2005. — Vol. 26. — № 14. — P. 1781–1791. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.06.026.
 22. Ravivarapu H.B. Sustained activity and release of leuprolide acetate from an in situ forming polymeric implant / H.B. Ravivarapu, K.L. Moyer, R.L. Dunn // AAPS PharmSciTech. — 2000. — Vol. 1. — № 1. — P. 1–8. — DOI: 10.1208/pt010101.
 23. Anderson J.M. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres / J.M. Anderson, M.S. Shive // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2012. — Vol. 64. — P. 72–82. — DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.004.
 24. Mundel R. Emerging uses of PLA–PEG copolymer in cancer drug delivery / R. Mundel, T. Thakur, M. Chatterjee // 3 Biotech. — 2022. — Vol. 12. — № 2. — 41 p. — DOI: 10.1007/s13205-021-03105-y.
 25. de Oliveira S.A. Strategies for Cancer Treatment Based on Photonic Nanomedicine / S.A. de Oliveira, R. Borges, D. dos Santos Rosa [et al.] // Materials. — 2021. — Vol. 14. — № 6. — 1435 p. — DOI: 10.3390/ma14061435.
 26. Praveena J. Dual drug delivery of Paclitaxel and Curcumin via hyaluronic acid functionalized nanoparticles for improved breast cancer therapy / J. Praveena, Y. Rallapallia, K. Suresh Kizhakkannoodana [et al.] // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. — 2025. — Vol. 36. — № 17. — P. 2677–2700. — DOI: 10.1080/09205063.2025.2525668.
 27. Noruzpour M. Delivery of *Moringa oleifera* Extract via PLA-PEG-FA/Chitosan-PLA NPs into Breast Cancer Cell Lines / M. Noruzpour, R.A. Zakaria, N. Zare [et al.] // BioNanoScience. — 2025. — Vol. 15. — № 2. — 287 p. — DOI: 10.1007/s12668-025-01902-w.
 28. Mohajeri S. Design and preparation of PLA-chitosan-PEG glucose copolymer for combined delivery of Paclitaxel and siRNA / S. Mohajeri, S. Dashti, M. Noruzpour [et al.] // Discover Applied Sciences. — 2025. — Vol. 7. — № 801. — 26 p. — DOI: 10.1007/s42452-025-07458-4.
 29. Liang Z. Glucose-modified PEG-PLA self-assembled nano-micelles optimize DOX enrichment, tissue penetration, and tumor suppression effects in pancreatic ductal adenocarcinoma / Z. Liang, J. Li, H. Hai [et al.] // Journal of Drug Delivery Science and Technology. — 2025. — Vol. 110. — 107073 p. — DOI: 10.1016/j.jddst.2025.107073.
 30. Thakur A. Stigmurin encapsulated PLA–PEG ameliorates its therapeutic potential, antimicrobial and antiproliferative activities / A. Thakur, H.K. Alajangi, A. Sharma [et al.] // Discover Nano. — 2025. — Vol. 20. — № 1. — 50 p. — DOI: 10.1186/s11671-025-04224-8.