

Комплекс инъектируемой системы доставки депо противоопухолевого препарата в зону роста злокачественных глиом для локальной химиотерапии



Острейко О.В.¹, Сударева Н.Н.², Суворова О.М.², Красова А.С.², Вилесов А.Д.³, Иванькова Е.М.²
¹ - ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им И.П. Павлова» СПб; ² - НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ – ИВС СПб; ³ - ООО ДЭЛСИ, СПб
Email: ostreiko@rambler.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ. Несмотря на комплексное лечение злокачественных глиом, его результаты нельзя назвать удовлетворительными. Инфильтративный характер роста глиом ставит химиотерапию в разряд важного метода лечения. Однако химиорезистентность глиом на разных этапах лечения требует выбора клинического химиопрепарата. Выбор препарата при системной химиотерапии ограничен гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Комплексное решение, включающее малоинвазивную циторедуктивную стереотаксическую лазерную гипертермию, дополненную имплантацией структуры, содержащей противоопухолевое средство в обход ГЭБ, имеет высокий потенциал локально усилить эффективность борьбы с опухолью.

ЦЕЛЬ. Сконструировать наиболее эффективную инъектируемую в мозг форму депо для противоопухолевого препарата на примере доксорубина, обеспечивающего пролонгированное высвобождение лекарства в зону опухолевого роста.

МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ
Биодеградируемые полимеры: гиалуроновая кислота (ММ = 2000 кДа); метилцеллюлоза (вязкость 4000 сР); декстрансульфат (20 кДа) (ДекС). Противоопухолевый препарат доксорубин (ДОКС), содержащий 20% ДОКС и 80% маннитола.
Сканирующий электронный микроскоп Supra 55VP (Carl Zeiss, Германия). Реометр Physica MCR301 (Anton Paar, Австрия). Спектрометр Photocor Complex (Россия) с диодным лазером $\lambda = 632.8$ нм

РЕЗУЛЬТАТЫ
Впервые для формирования депо ДОКС с целью локальной химиотерапии использована двухуровневая система доставки. Первый уровень – микрочастицы (МЧ) пористых СаСО₃ ватеритов, покрытых ДекС и содержащих ДОКС (СЭМ-фото на Рис.1А). Второй уровень – вязкая полимерная матрица из растворов в 0.9% NaCl биосовместимых и биодеградируемых полимеров, а именно: 0,5-5% гиалуроновой кислоты (ГК) и 2-7% метилцеллюлозы (МЦ). Систему вводят через иглу в полость в мозге после удаления глиомы методом лазерной гипертермии.

Необходимо обеспечить равномерное и стабильное распределение МЧ, содержащих ДОКС, в вязкой среде полимера и пролонгировать высвобождение лекарства в окружающую среду – ликвор. Структуры МЧ стабильны в ходе их длительного пребывания в окружающих вязких сред. Пример (СЭМ фото на Рис.1В) - пребывание МЧ в 2 % ГК в течение 13 суток.

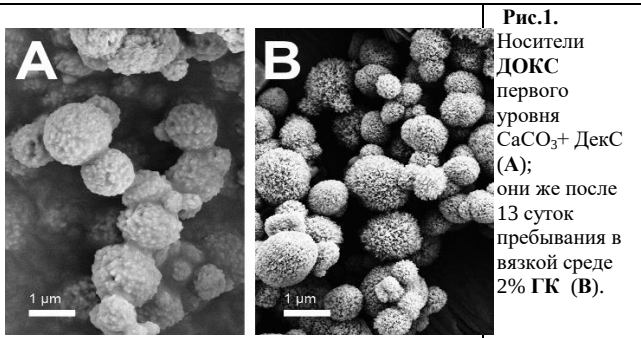


Рис.1. Носители ДОКС первого уровня СаСО₃+ ДекС (А); они же после 13 суток пребывания в вязкой среде 2% ГК (В).

МЦ (в отличие от ГК) – термогелируемый полимер, который при концентрации 6% и повышении температуры до температуры тела 37°C превращается в гель, надежно обеспечивая стабильность суспензии МЧ с ДОКС. Температурные зависимости вязкости носителей второго уровня – гелей разных структур и концентраций приведены на Рис.2.

Таблица 1. Концентрационная зависимость Т начала термогелирования

Концентрация МЦ, %	2	5	6	7
Т гелирования, °С	51,2	41,2	37,4	28,0

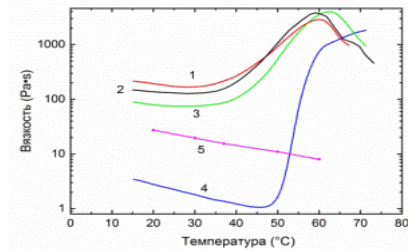
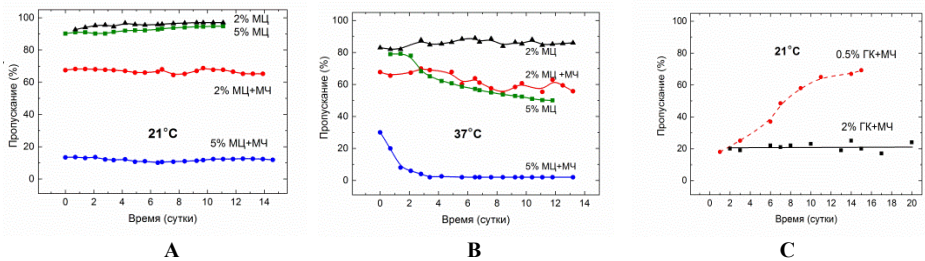


Рис.2. Вязкость растворов в 0.9 М NaCl: МЦ 7% (1), 6% (2), 5% (3), 2% (4); ГК 2% (5)

Стабильность или отсутствие оседания под силой тяжести, а также **равномерность** распределения суспензий МЧ в вязких средах контролируют, определяя временные зависимости пропускания света через них (Рис.3). Следует отметить, что в ряде случаев стабильность систем в течение двух недель наблюдается в вязких средах даже вне режима гелирования, например, для 2 % ГК (Рис.3С).



Интенсивность высвобождения ДОКС из МЧ, распределенных в вязкой среде полимеров, – основная характеристика предлагаемых систем доставки, определяющая эффективность локальной химиотерапии. Временные профили высвобождения зависят от вязкости и химической природы полимера. Пролонгирование высвобождения ДОКС в разные среды из МЧ в 5% растворах МЦ или ГК представлено на Рис.4. Очевидно, что суспензия в 5% МЦ более эффективно тормозит высвобождение ДОКС во все исследованные среды. Наличие ферментов в плазме (Рис.4(1)) объясняет деградацию полимерных матриц, увеличивающую высвобождение ДОКС.

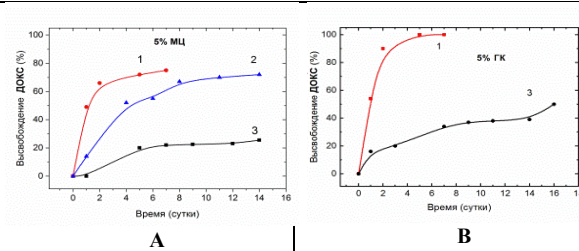


Рис.4. Высвобождение ДОКС из суспензий МЧ в 5% МЦ (А) и ГК (В). Принимающие среды: фосфатный буфер (ФБ) pH=7.4 (3), ликвор (2) и плазма крови (1)

ВЫВОДЫ. Для локальной постоперационной химиотерапии глиомы предложена новая инъектируемая двухуровневая система доставки, состоящая из суспензии микрочастиц СаСО₃, покрытых ДекС, равномерно и стабильно распределенных в вязкой полимерной среде. Проведен выбор полимеров и их концентраций, обеспечивающих пролонгированное высвобождение ДОКС в постоперационную полость мозга: 5-6% МЦ. Введение предложенной системы, как завершение минимально инвазивной операции, позволяет доставить противоопухолевый препарат, обойдя гематоэнцефалический барьер и расширить выбор препаратов. Актуальность такого подхода сложно недооценить в условиях проявления опухолю химиорезистентности к препаратам первой линии системной химиотерапии. При глиобластомах, через 6-8 месяцев после операции и стандартного лечения у 80% больных возникает продолженный рост опухоли. А отсутствие эффективного локального контроля роста опухоли объясняет короткую продолжительность жизни этих больных – 14.6 мес. Сходная конструкция двухуровневой системы доставки противоопухолевых препаратов, но инкапсулированных в аминокислотные наночастицы, вместо МЧ из СаСО₃ [1], продемонстрировала высокую противоопухолевую эффективность в экспериментах In Vivo на перевиваемой интракраниальной глиоме.

Предложенный комплекс инъектируемой локальной доставки химиопрепарата способен, как самостоятельно, так и в особенности с циторедуктивной операцией, улучшить результаты комплексного лечения злокачественных глиом.

1. Патент на изобретение № 2840381 от 22.05.2025. Инъектируемые композиции для постоперационного лечения злокачественных опухолей головного мозга