

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ СОРБЦИИ И ДЕСОРБЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИДА ПОЛИМЕРНЫМИ МИКРОСФЕРАМИ

Т.А. Биткина^{1,2}, А.В. Басевич¹, В.М. Родин³

¹ Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Минздрава России; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14А.

² ООО «Фарма Ген», 194064, Россия, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4А.

³ ООО «Сфера-Спектр», 195027, Россия, Санкт-Петербург, наб. Реки Фонтанки, 28А.

Контакты: Биткина Татьяна Александровна, tatiana.bitkina@pharminnotech.com

Реферат

Введение: Одним из перспективных направлений терапии больных злокачественными новообразованиями является химиоэмболизация микросферами, заключающаяся в локальном перекрытии кровотока сферическими частицами и высвобождении ими цитостатического препарата с целью угнетения опухоли. Однако на фармацевтическом рынке преобладают импортные микросферы для проведения эмболизации, вследствие чего для них характерна высокая стоимость. В связи с этим изучение свойств отечественных эмболизатов является востребованной темой для научных исследований.

Цель: Исследовать *in vitro* кинетику сорбции и высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами отечественного производства.

Материал и методы: Для исследования кинетики сорбции и высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами использовали метод спектрофотометрии. Внешний вид микросфер исследовали методом микроскопии.

Результаты и обсуждение: Проведенное исследование позволило установить зависимость скорости насыщения полимерных микросфер «Сфера-Спектр» доксорубицина гидрохлоридом от их размера: чем меньше диаметр микросфер, тем быстрее они сорбируют лекарственное средство. Показано отсутствие зависимости скорости высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами от их размерного диапазона.

Заключение: Установлены профили кинетики сорбции и высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами.

Ключевые слова: эмболизация, доксорубицина гидрохлорид, химиоэмболизация микросферами, полимерные микросферы «Сфера-Спектр», сорбция, десорбция, трансартериальная химиоэмболизация

Для цитирования: Биткина Т.А., Басевич А.В., Родин В.М. Исследование кинетики сорбции и десорбции доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):87-92.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-87-92

Введение

Трансартериальная химиоэмболизация с использованием микросфер относится к малоинвазивным рентгенохирургическим методам лечения пациентов с новообразованиями. Микросферы оказывают эмболический эффект и одновременно с этим обеспечивают точную доставку лекарственного вещества к опухоли, локализуя высвобождение препарата в ее тканях, тем самым снижая системное воздействие цитостатических препаратов на организм [1, 2]. Данный метод используется в терапии при опухолях различной локализации: печени, почек, поджелудочной железы, молочных желез и др. [3].

Эффективность использования полимерных микросфер в области химиоэмболиза-

ции напрямую зависит от их свойств, в связи с чем к ним предъявляется ряд требований. Микросферы должны: быть нетоксичными, гидрофильными и, при долговременной эмболизации, устойчивыми к воздействию внешней биологической среды; быть эластичными для обеспечения прохождения через катетер; принимать прогнозируемые размеры в физиологических жидкостях для минимизации риска неконтролируемого закупоривания кровеносных каналов; эффективно сорбировать противоопухолевые средства и контролируемо высвобождать их в месте окклюзии [4].

В связи с этим исследование функциональных свойств микросфер является важной составляющей для обеспечения эффективности их использования.

Материал и методы

Реагенты и реактивы: Натрия хлорид-Солофарм раствор для инфузий 0,9 % (ООО «Гротекс», Россия (ЛП-002485)).

Объекты исследования:

- полимерные микросферы «Сфера-Спектр» типоразмеров: 210–24, 300–360, 450–480, 540–630 мкм (размер в 0,9 % растворе натрия хлорида), представляющие собой сополимер винилового спирта и акрилата натрия [5];
- доксорубина гидрохлорид в дозировке 50 мг (Доксорубин-ЛЭНС, АО «ВЕРОФАРМ», Россия (Р N000005/01)).

Приборы и оборудование: исследование кинетики сорбции и высвобождения доксорубина гидрохлорида полимерными микросферами осуществляли на приборе СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия). Внешний вид микросфер исследовали при помощи микроскопа Levenhuk (Levenhuk Inc., США) с цифровой камерой.

Для изучения кинетики сорбции сухие микросферы насыщали раствором доксорубина гидрохлорида в соотношении 1:2. Для этого 25 мг микросфер насыщали 50 мг доксорубина гидрохлорида, предварительно растворенного в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Пробы анализировали методом спектрофотометрии при длине волны 481 нм. Анализ продолжали до сорбции полимерными микросферами не менее 98 % доксорубина гидрохлорида.

В ходе исследования процесса высвобождения доксорубина гидрохлорида полимерными микросферами в качестве среды десорбции использовали 0,9 % раствор натрия хлорида (500 мл). Колбу термостатировали при температуре 37 ± 1 °С при постоянном перемешивании на шейкере OS-20 (BioSan SIA, Латвия) со скоростью 50 об/мин. Ежедневно 400 мл надсадочной жидкости заменяли для предотвращения достижения равновесной концентрации доксорубина гидрохлорида в растворе. Исследование проводили в течение 30 дней.

Результаты и обсуждение

Одним из основных функциональных свойств полимерных микросфер, предназначенных для трансартериальной химиоэмболизации, является возможность насыщения частиц лекарственным средством.

Известно два способа нагрузки микросфер препаратом: сорбция посредством ионного обмена за счет наличия у микросфер противоположно заряженных функциональных групп и поглощение микросферами препарата за счет набухания полимера без образования химических ковалентных связей. Для первого способа характерно продолжительное высвобождение лекарственного вещества (более месяца). Во втором случае полимер высвобождает большую часть препарата в течение суток [4, 6].

В результате исследования функциональных свойств отечественных микросфер были получены кривые сорбции (рис. 1), согласно которым доксорубина гидрохлоридом быстрее насыщаются микросферы размерного ряда 210–240 мкм (95 % за 1,5 ч), медленнее всего сорбируют лекарственное средство микросферы с диаметром 540–630 мкм (95 % за 4,2 ч).

Насыщение микросфер доксорубина гидрохлоридом хорошо прослеживалось визуально — микросферы окрашивались в насыщенный красный цвет, а надсадочная жидкость становилась практически бесцветной. Установлено, что при нагрузке микросфер данным цитостатиком микросферы уменьшаются в диаметре примерно на 20 % по сравнению с их диаметром в 0,9 % растворе NaCl (рис. 2).

Анализируя полученные результаты, можно сделать выводы о зависимости скорости насыщения полимерных микросфер доксорубина гидрохлоридом от их размера, а именно: чем меньше диаметр микросфер, тем быстрее они сорбируют лекарственное средство. Это связано с тем, что суммарная площадь поверхности совокупности микросфер увеличивается с уменьшением их диаметра.

Было интересно сравнить полученные результаты изучения кинетики сорбции исследуемыми микросферами с аналогичными процессами для широко используемых в области рентгенохирургии микросфер Hepasphere/Quadrasphere, выпускаемых фирмой Merit Medical, South Jordan, UT, которые представляют собой сферические частицы из схожего по структуре полимера.

Показано, что время насыщения микросфер Hepasphere/Quadrasphere при схожих условиях проведения испытаний сопоставимо с кинетикой сорбции доксорубина гидрохлорида исследуемыми микросферами (табл. 1).

Еще одной ключевой характеристикой полимерных микросфер является способность

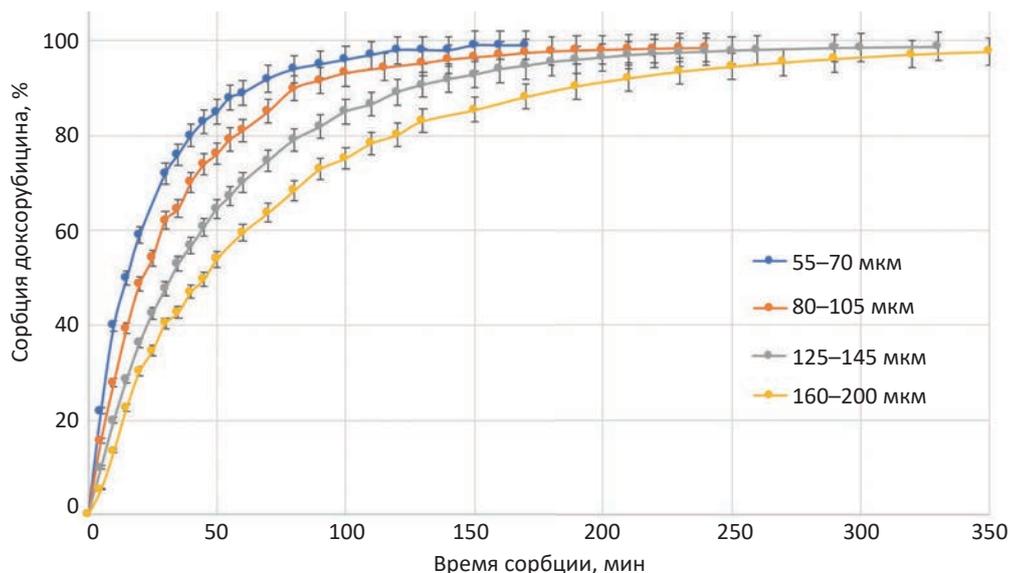


Рис. 1. Кривые сорбции доксорубина гидрохлорида микросферами различного диаметра [7]

Fig. 1. Sorption curves of doxorubicin hydrochloridemicrospheres of various diameters [7]

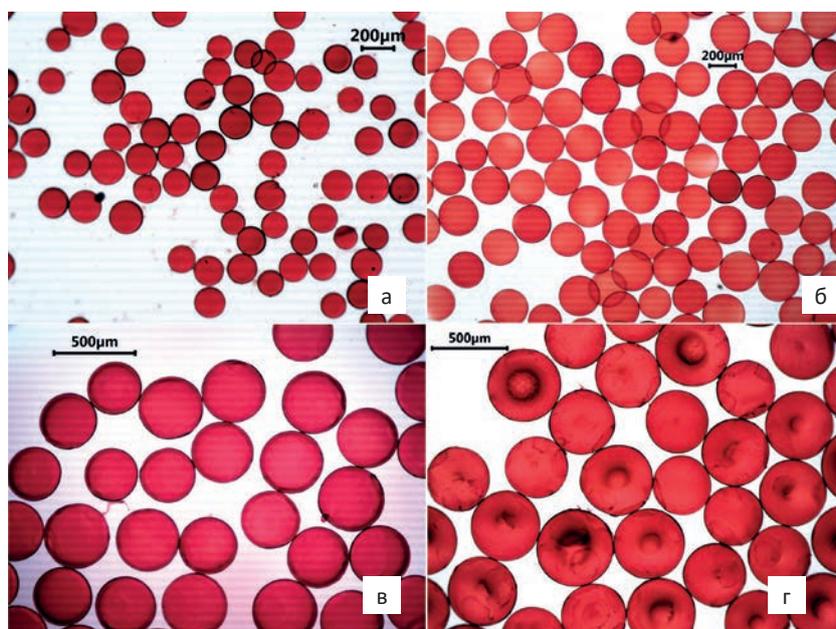


Рис. 2. Микросферы, насыщенные доксорубина гидрохлоридом: А — 210–240 мкм, Б — 300–360 мкм, В — 450–480 мкм, Г — 540–630 мкм

Fig. 2. Microspheres saturated with doxorubicin hydrochloride: А — 210–240 μm, Б — 300–360 μm, В — 450–480 μm, Г — 540–630 μm

Таблица 1

Сравнение кинетики сорбции отечественных микросфер и микросфер Нерасphere/Quadrasperhe

Comparison of sorption kinetics of Russian microspheres and Нерасphere/Quadrasperhe microspheres

Размер микросфер (в 0,9 % растворе натрия хлорида), мкм	Время насыщения микросфер доксорубина гидрохлоридом, мин	Соотношение при насыщении: микросферы / доксорубина гидрохлорид, мг	% сорбции за указанное время насыщения
Кинетика сорбции доксорубина гидрохлорида микросферами «Сфера-Спектр» [7]			
210–240	60	25 / 50 25 / 50	89,0
300–360			81,1
450–480			70,2
540–630			59,5
Кинетика сорбции доксорубина гидрохлорида микросферами Нерасphere/Quadrasperhe [6, 8]			
120–240	60	25 / 50 25 / 50	98,1
200–400			83,1

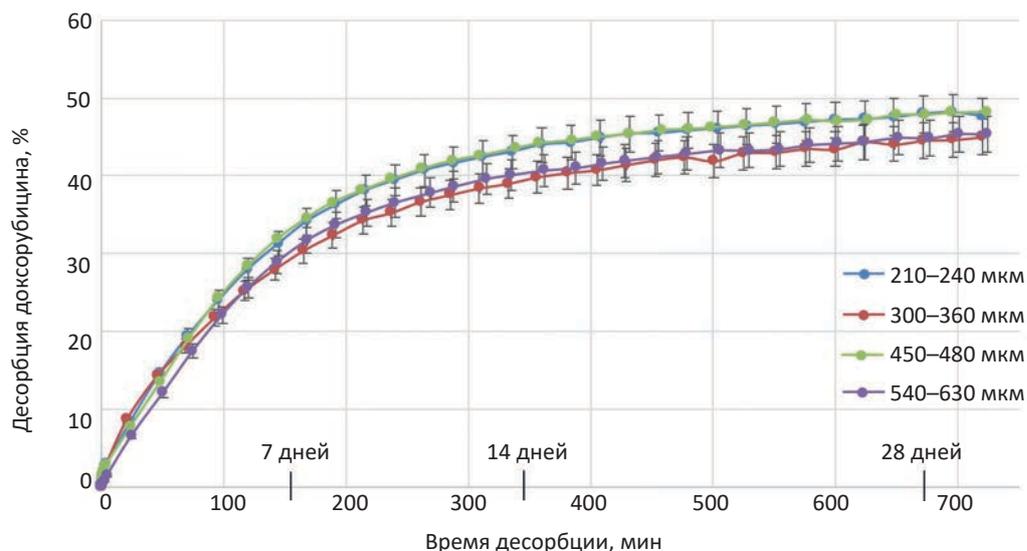


Рис. 3. Кривые десорбции доксорубина гидрохлорида микросферами различного диаметра [7]

Fig. 3. Desorption curves of doxorubicin hydrochloride by microspheres of different diameters [7]

контролируемо высвобождать лекарственное средство. Знание динамики высвобождения препарата из микросфер позволяет подобрать индивидуальную схему лечения для конкретного пациента.

В ходе исследования процессов десорбции доксорубина гидрохлорида отечественными полимерными микросферами установлено, что в первые семь дней микросферы высвобождают около 30 % доксорубина гидрохлорида, что соответствует 15 мг лекарственного средства, затем процесс десорбции замедляется (рис. 3).

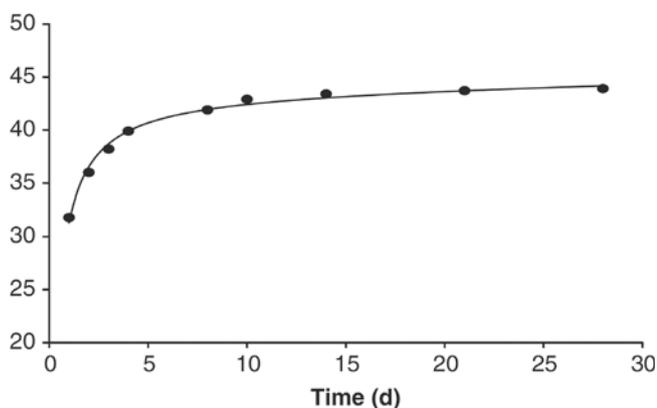


Рис. 4. Кривая десорбции доксорубина гидрохлорида микросферами Hepasphere/Quadrasphere 200–400 мкм [6]

Fig. 4. Desorption curve of doxorubicin hydrochloride with Hepasphere/Quadrasphere 200–400 μm microspheres [6]

За 30 дней в растворитель переходит около 45 % лекарственного средства. Анализируя кривые десорбции (рис. 3), можно сделать вывод об отсутствии зависимости скорости высвобождения доксорубина гидрохлорида из полимерных микросфер от их размерного диапазона.

При схожих условиях проведения десорбции микросферы Hepasphere/Quadrasphere размерного ряда 200–400 мкм (размер в 0,9 % растворе натрия хлорида) высвобождают около 44 % доксорубина гидрохлорида за 28 дней (рис. 4) [6], что сопоставимо с изучаемыми в нашей работе микросферами.

Таким образом, исследуемые полимерные микросферы по позициям накопления в них и высвобождения лекарственных агентов можно рассматривать в качестве продукта для импортозамещения иностранных средств для эмболизации.

Заключение

1. Установлена зависимость скорости насыщения полимерных микросфер «Сфера-Спектр» доксорубина гидрохлоридом от их размера: чем меньше диаметр микросфер, тем быстрее они сорбируют лекарственное средство.

2. Изучена динамика высвобождения доксорубина гидрохлорида полимерными микросферами. Установлено отсутствие зависимости скорости высвобождения доксорубина гидрохлорида из полимерных

микросфер от их размера в диапазоне от 210 до 630 мкм.

3. Показано, что кинетика сорбции и десорбции полимерных микросфер «Сфера-Спектр» сопоставима с импортными аналогами.

Список литературы / References

1. Трещалина ЕМ, Якунина МН, Фадеев АЮ и др. Моделирование трансартериальной химиоэмболизации на крысах с перевиваемым гепатоцеллюлярным раком печени. Российский онкологический журнал. 2016;21(5):259-63. [Treshalina EM, Yakunina MN, Fadeev AY, et al. Results of transarterial chemoembolization on rats with grafted hepatocellular cancer of liver. Russian Journal of Oncology. 2016;21(5):259-63. (In Russian)]. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-259-263.
2. Горбатьих АВ, Латкин ОЕ, Прохорихин АА и др. Современный взгляд на лечение онкологических заболеваний эндоваскулярными методами. Трансляционная медицина. 2022;9(4):33-40. [Gorbatykh AV, Latkin OE, Prokhorikhin AA, et al. Modern view on the treatment of oncological diseases by endovascular methods. Translational Medicine. 2022;9(4):33-40. (In Russian)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40.
3. Коломиец КВ, Ганцгорн ЕВ, Сафроненко АВ и др. Клинический случай локорегионарного применения доxorубина при нерезектабельной внутривенной холангиоцеллюлярной карциноме. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023;86(3):40-3. [Kolomiets KV, Gantsgorn EV, Safronenko AV, et al. Clinical case of loco-regional use of doxorubicin in unresectable intrahepatic cholangiocellular carcinoma. Experimental and Clinical Pharmacology. 2023;86(3):40-3. (In Russian)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-3-40-43.
4. Ковержанова ЕВ, Усачев СВ, Коков ЛС, Москаленко ВА. Экспериментальная оценка динамики накопления и выделения лекарственных средств гидрогелевыми эмболами «ЭМБОКС» в неорганические и белковые растворы в условиях стаза и сохраненного потока жидкости. Диагностическая и интервенционная радиология. 2023;17(S2.1):37-47. [Koverzanova EV, Usachev SV, Kokov LS, Moskalenko VA. Experimental assessment of the dynamics of accumulation and release of drugs by hydrogel emboli «EMBOX» into inorganic and protein solutions under conditions of stasis and preserved fluid flow. Diagnostic and Interventional Radiology. 2023;17(S2.1):37-47. (In Russian)]. DOI: 10.25512/DIR.2023.17.2(1).04.
5. Родин ВМ, Биткина ТА, Рудаков ВВ. Полимерные микросферы «Сфера-Спектр» для внутрисосудистых вмешательств в рентгенохирургии. Диагностическая и интервенционная радиология. 2023;17(S2.1):29-36. [Rodin VM, Bitkina TA, Rudakov VV. Polymeric micro-

spheres «Sfera-Spektr» for intravascular interventions in X-ray surgery. Diagnostic and Interventional Radiology. 2023;17(S2.1):29-36. (In Russian)]. DOI: 10.25512/DIR.2023.17.2(1).03.

6. Liu DM, Kos S, Buczkowski A, et al. Optimization of Doxorubicin Loading for Superabsorbent Polymer Microspheres: in vitro Analysis. Cardiovascular and Interventional Radiology. 2012;35(2):391-8. DOI: 10.1007/s00270-011-0168-0.
7. Биткина ТА. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микросфер с доxorубином гидрохлоридом и коеновой кислоты. Дис. канд. фарм. наук. СПб., 2022. 170 с. [Bitkina TA. Development of the composition and technology of a combined drug based on microspheres with doxorubicin hydrochloride and comenic acid. Author's abstract. Saint Petersburg, 2022. 170 p. (In Russian)].
8. Kos S, Wasan E, Weir G, et al. Elution Characteristics of Doxorubicin-loaded Microspheres Differ by Drug-loading Method and Microsphere Size. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2011;22(3):361-8. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.11.032.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Биткина Татьяна Александровна — к. фарм. н., начальник отдела обеспечения качества ООО «Фарма Ген», ассистент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Минздрава России; SPIN-код: 8166-2779.

Сведения об остальных авторах статьи

Басевич Анна Викторовна — к. фарм. н., доцент, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Минздрава России; anna.basevich@pharminnotech.com.

Родин Виктор Михайлович — к.х.н., главный технолог ООО «Сфера-Спектр»; rodin_viktor@mail.ru.

Study of the Kinetics of Sorption and Desorption of Doxorubicin Hydrochloride by Polymer Microspheres

T.A. Bitkina^{1,2}, A.V. Basevich¹, V.M. Rodin³

¹ St. Petersburg Chemical Pharmaceutical University;

197022, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, Russia; tatiana.bitkina@pharminnotech.com.

² Pharma Gene LLC, 194064, 4A, Tikhoretsky av., Saint-Petersburg, Russia.

³ Sfera-Spektr LLC, 28A, Fontanka river emb., Saint-Petersburg, 191028, Russia.

Abstract

Introduction: One of the promising directions in the treatment of patients with malignant neoplasms is chemoembolization with microspheres, which consists in the local blocking of the blood flow by spherical particles and the release of a cytostatic drug by them in order to suppress the tumor. However, the pharmaceutical market is dominated by imported microspheres for embolotherapy, as a result of which they are characterized by a high cost. In this regard, the study of the properties of domestic embolisates is a popular topic for scientific research.

Purpose: To study *in vitro* the kinetics of sorption and release of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres of domestic production.

Material and methods: Spectrophotometry was used to study the sorption kinetics and release of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres. The appearance of the microspheres was examined by microscopy.

Results and discussion: The study made it possible to establish the dependence of the rate of saturation of polymer microspheres «Sfera-Spektr» with doxorubicin hydrochloride on their size: the smaller the diameter of the microspheres, the faster they absorb the drug. The absence of dependence of the release rate of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres on their size range was shown.

Conclusion: The profiles of the sorption kinetics and the dynamics of the release of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres have been established.

Key words: embolization, doxorubicin hydrochloride, chemoembolization with microspheres, polymeric microspheres «Sfera-Spektr», sorption, desorption, transarterial chemoembolization

For citation: Bitkina TA, Basevich AV, Rodin VM. Study of the kinetics of sorption and desorption of doxorubicin hydrochloride by polymeric microspheres. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):87-92. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-87-92

Information about the authors:

Bitkina T.A., <http://orcid.org/0000-0002-6253-0213>

Basevich A.V., <http://orcid.org/0000-0002-6864-6794>

Rodin V.M., <http://orcid.org/0000-0001-9399-0979>