

Hydrożele wrażliwe na bodźce jako wstrzykiwalne nośniki nanocząstek magnetycznych i cytostatyków

Adam Kasiński, Zuzanna Grunwald, Agata Świerczek, Monika Zielińska-Pisklak, Ewa Olędzka, Marcin Sobczak

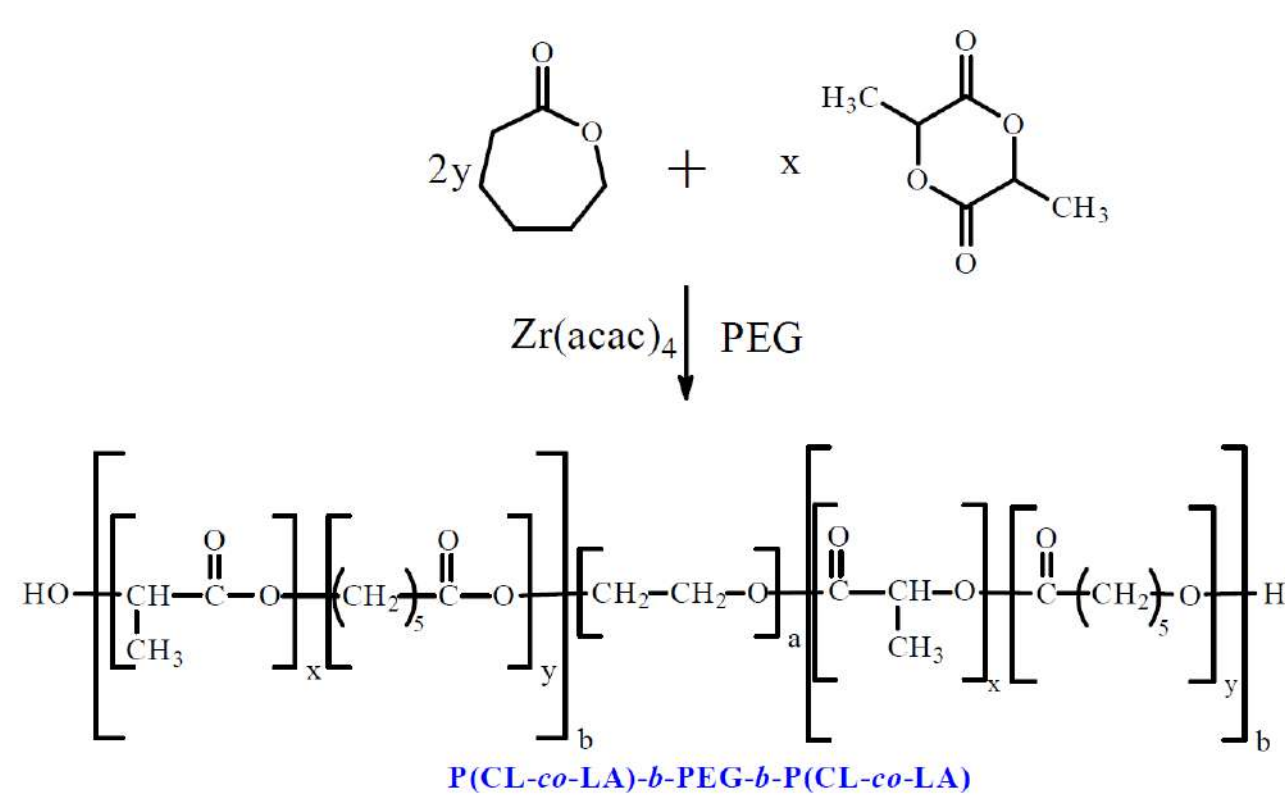
Zakład Chemii Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa
adam.kasinski@wum.edu.pl

Jedną ze strategii prowadzenia innowacyjnej terapii przeciwnowotworowej, mającą na celu zwiększenie skuteczności leczenia przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych jest wykorzystanie innowacyjnych nośników substancji czynnych. Tego typu nośniki zapewniają uwalnianie substancji leczniczej w sposób przedłużony i kontrolowany. Dodatkowo, inkorporowanie do matrycy nanocząstek o właściwościach magnetycznych umożliwia wywołanie miejscowej hipertermii indukowanej przez zmienne pole magnetyczne. Uważa się, że połączenie innowacyjnej chemioterapii z hipertermią wywołuje efekt synergistyczny i w sposób znaczący zwiększa skuteczność terapii przeciwnowotworowej.

CELE PROJEKTU:

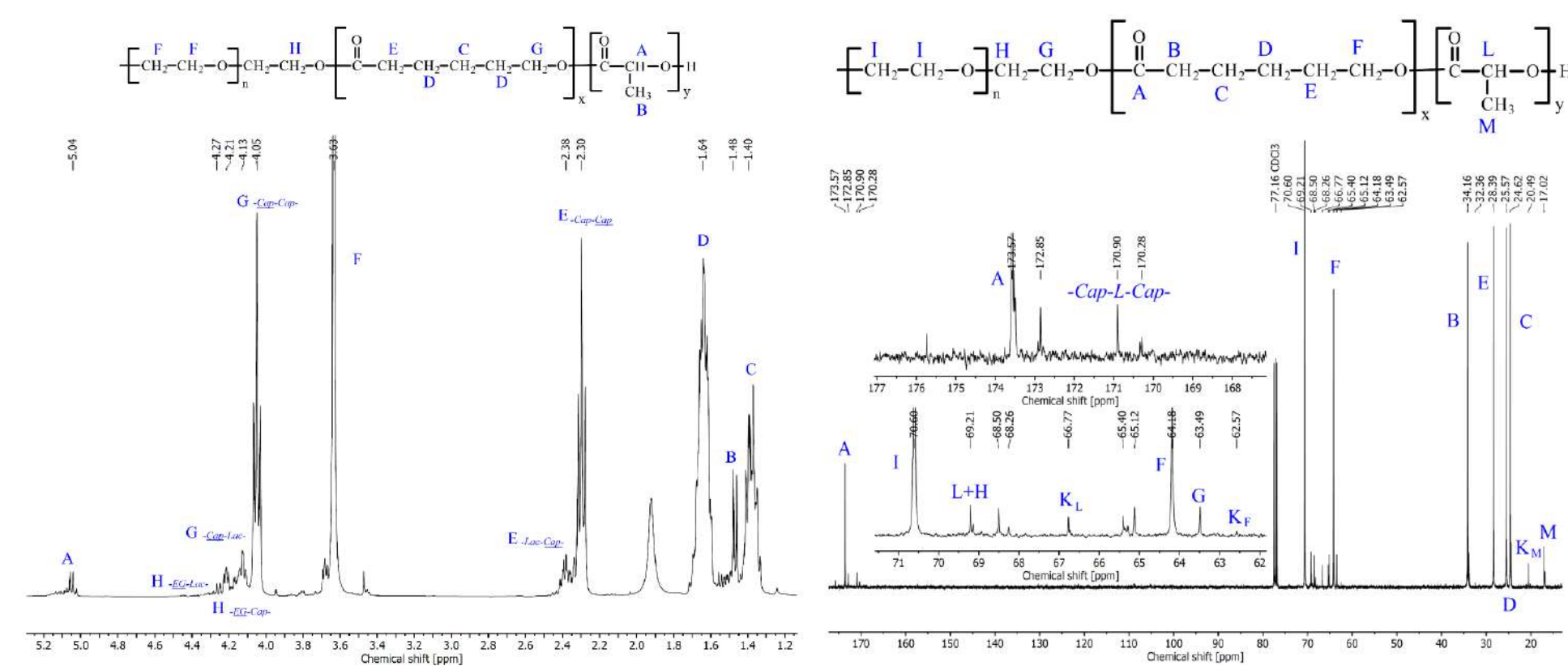
- Otrzymanie hydrożeli termowrażliwych w oparciu o biodegradowalne, triblokowe kopolimery poli(ε-kaprolakton-co-laktyd)-b-poli(glikol etylenowy)-b-poli(ε-kaprolakton-co-laktyd) (PCLA)
- Synteza nanocząstek tlenku żelaza o właściwościach magnetycznych (MIONs)
- Stworzenie systemu terapeutycznego uwalniającego paklitaksel (PTX) w sposób przedłużony i kontrolowany, umożliwiający prowadzenie innowacyjnej chemioterapii połączonej z hipertermią.

Synteza kopolimerów PCLA w reakcji ROP

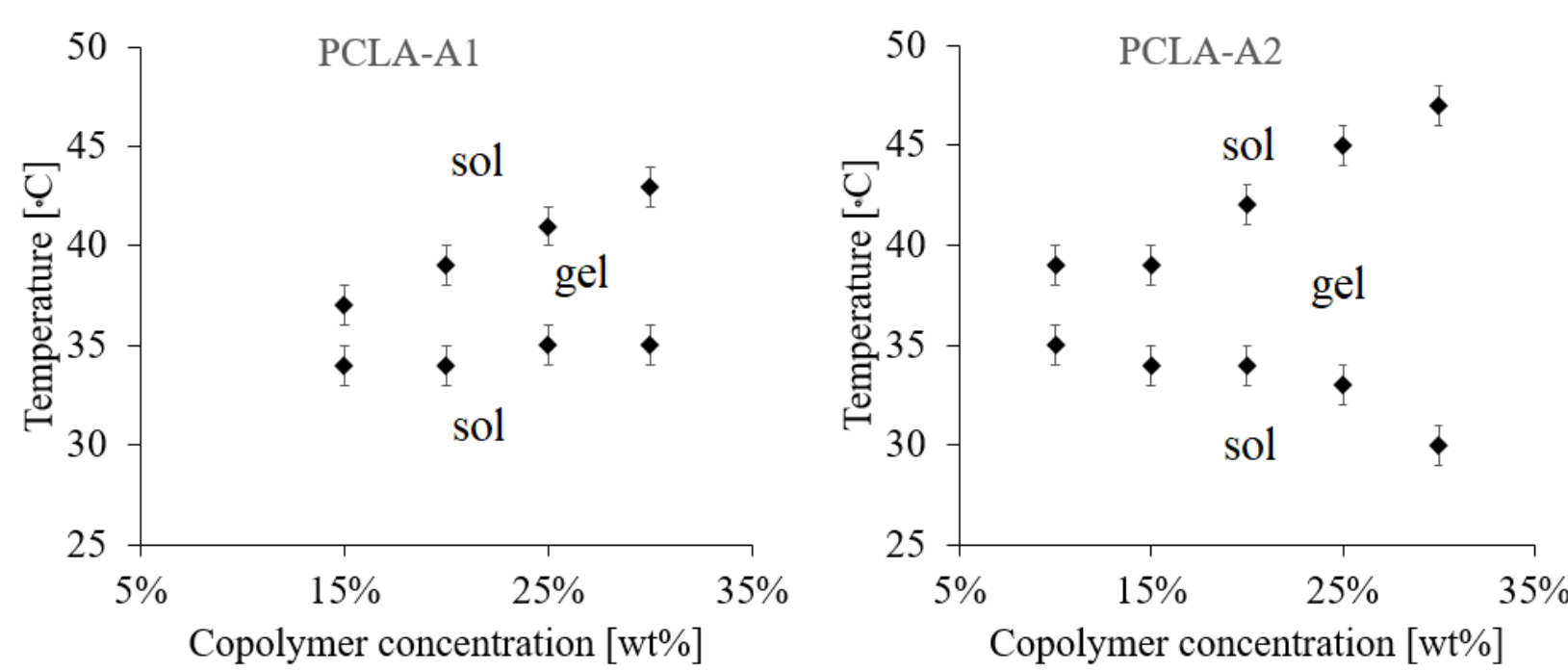


Rysunek 1. Schemat reakcji ROP prowadzącej do otrzymania PCLA

- Przeprowadzono kilka serii syntez PCLA w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ang. ring-opening polymerization, ROP) (Rysunek 1)
- Scharakteryzowano strukturę otrzymanych kopolimerów oraz określono ich średnią masę molową korzystając z technik ¹H i ¹³C NMR (Rysunek 2)
- Określono optymalne warunki prowadzenia reakcji
- Zbadano zdolność otrzymanych kopolimerów do tworzenia hydrożelu termowrażliwego, oszacowano temperatury przejść fazowych żel-żel i żel-żel dla otrzymanych hydrożeli (Rysunek 3 i Rysunek 4)
- Określono optymalną strukturę kopolimeru PCLA



Rysunek 2. Przykładowe widma ¹H i ¹³C NMR otrzymanych kopolimerów PCLA



Rysunek 3. Diagramy przejść fazowych żel-żel-żel hydrożeli opartych na kopolimerach PCLA uznanych za optymalne

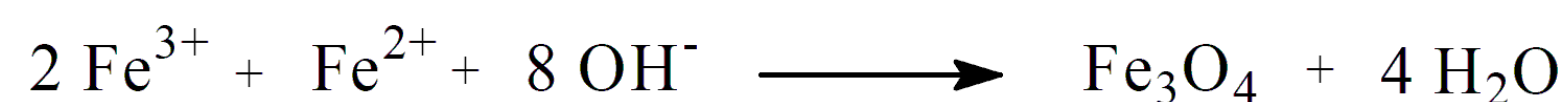
Rysunek 4. Przejście fazowe żel-żel termowrażliwego hydrożelu opartego na PCLA



Parametry syntezy kopolimerów PCLA uznane za optymalne:

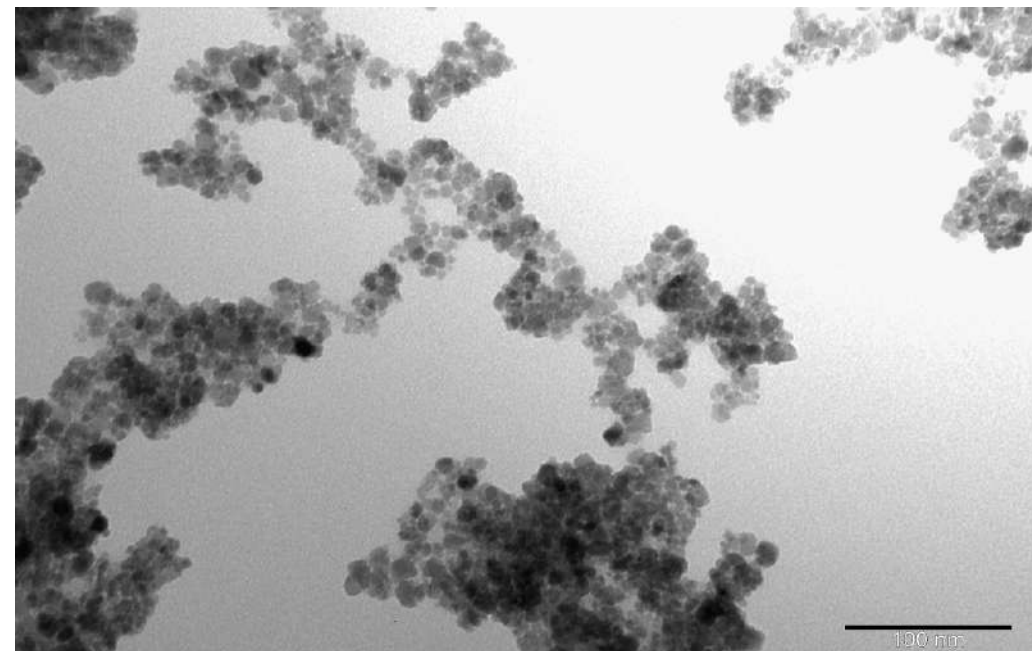
Temperatura:	130	°C
Czas reakcji:	24	h
Monomery/katalizator:	750:1	[mol/mol]
CL/PEG:	1,8 lub 1,1	[m/m]
LA/PEG:	0,3 lub 1,2	[m/m]

Synteza nanocząstek tlenku żelaza o właściwościach magnetycznych



Rysunek 5. Reakcja otrzymywania MIONs metodą współstrącania Fe_3O_4 w środowisku zasadowym

Syntezę prowadzono w atmosferze gazu obojętnego aby zapobiec reakcji utleniania Fe^{2+} do Fe^{3+} w obecności tlenu (Rysunek 6). Separację otrzymanych nanocząstek przeprowadzono poprzez magnetycznie wspomaganą sedymentację oraz dekantację (Rysunek 7).



Rysunek 8. Mikrograf TEM MIONs

Próbka	D TEM [nm]	SD TEM [nm]	d DLS [nm]	PDI
S7	10,3	2,2	585	0,33
S14	9,1	1,7	204	0,37
S20	7,7	1,4	251	0,32
S22	8,8	1,3	210	0,42
S24	8,3	1,6	445	0,32

Tabela 1. Wyniki badań MIONs z wykorzystaniem technik TEM i DLS

Określono profil uwalniania PTX z matrycy hydrożelowych zawierających MIONs w warunkach *in vitro* (Rysunek 10).

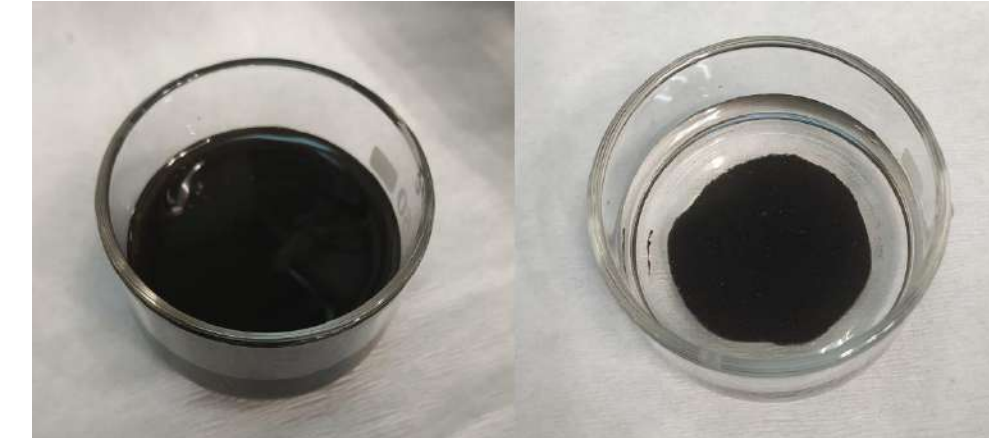
WNIOSKI

- Otrzymano biodegradowalne kopolimery PCLA w reakcji ROP, określono optymalne warunki syntezy oraz mikrostrukturę kopolimeru, umożliwiające uzyskanie hydrożelu o pożądanym właściwościach.
- Hydrożele termowrażliwe uzyskane na bazie otrzymanych kopolimerów charakteryzowały się temperaturą tworzenia żelu bliską temperaturze fizjologicznej, optymalną dla układów wstrzykiwalnych.
- Zsyntetyzowane nanocząstki charakteryzują się niewielkim rozmiarem oraz satysfakcjonującą stabilnością w środowisku wodnym.
- Otrzymane MIONs wykazywały pożądaną właściwość magnetyczną w kontekście wywołania hipertermii indukowanej magnetycznie. Zarejestrowane pętle histerezy są wąskie, przyjmują kształt zbliżony do litery S, obserwowane wartości koercji i remanencji są bliskie zeru. Właściwości otrzymanych cząstek są zbliżone do właściwości superparamagnetyków.

Przeprowadzono serię syntez MIONs metodą współstrącania (Rysunek 5) w obecności poli(glikolu etylenowego) (PEG) o różnych masach cząsteczkowych jako stabilizatora oraz czynnika powleającego, zapobiegającego utlenianiu i aglomeracji nanocząstek w środowisku wodnym.

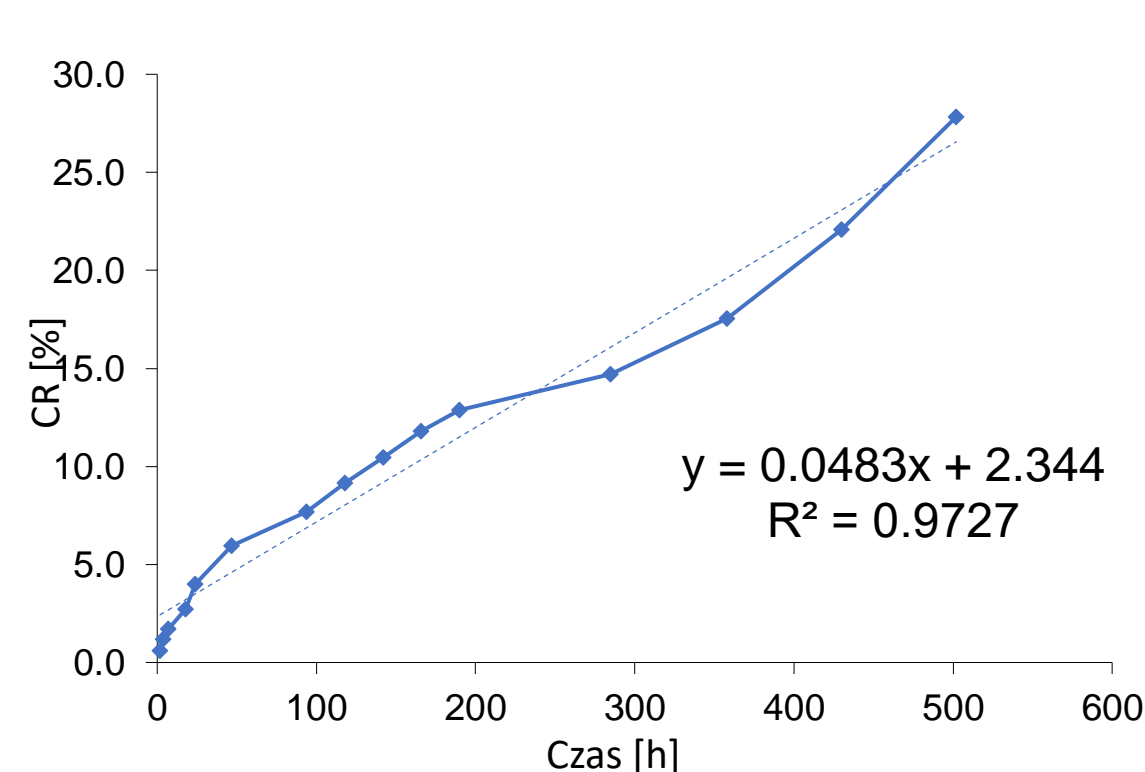


Rysunek 6. Synteza MIONs metodą współstrącania

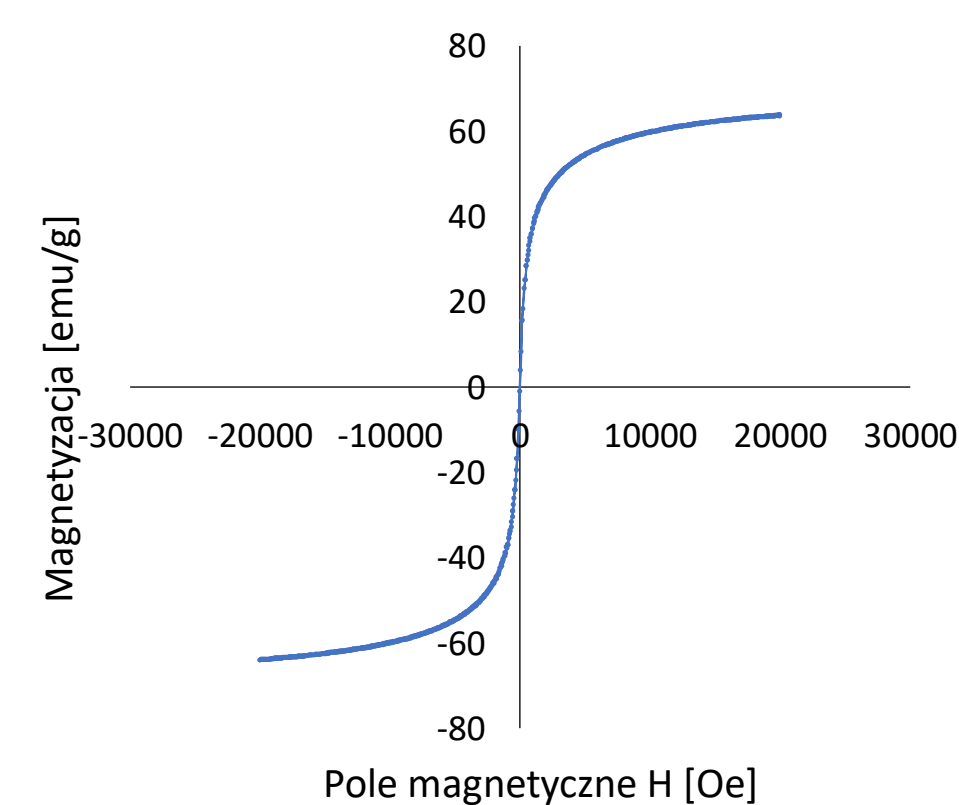


Rysunek 7. Proces sedymentacji otrzymanych MIONs prowadzony z wykorzystaniem magnesu neodymowego (po prawej)

Określono morfologię oraz średnią wielkość otrzymanych cząstek metodami TEM i DLS (Rysunek 8, Tabela 1); oszacowano stabilność cząstek w roztworze wodnym. Ponadto, określono właściwości magnetyczne otrzymanych MIONs za pomocą magnetometru wibracyjnego (VSM) (Rysunek 9).



Rysunek 10. Profil uwalniania PTX z matrycy hydrożelowej zawierającej MIONs



Rysunek 9. Pętla histerezy magnetycznej MIONs

- Hydrożele zawierające MIONs uwalniają substancję czynną w sposób przedłużony i kontrolowany, z kinetyką zbliżoną do kinetyki rzędu zerowego.
- Ze względu na pożądaną właściwość magnetyczną oraz optymalny profil uwalniania PTX otrzymane wstrzykiwalne hydrożele wrażliwe na bodźce temperaturowe i magnetyczne stanowią obiecujący nośnik substancji czynnych umożliwiającą jednoczesną, innowacyjną chemioterapię skojarzoną z hipertermią.