

Новая лекарственная форма сарколизина для лечения гемобластозов

Научный руководитель – Ипатова Ольга Михайловна

Короткевич Е.И.¹, Санжаков М.А.²

1 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; 2 - Московская государственная академия тонкой химической технологии, Москва, Россия

Проблема онкологических заболеваний одна из актуальных в современной медицине. Заболевания, объединенные в группу гемобластозов, входят в десятку наиболее распространенных форм злокачественных новообразований. В связи с их высокой распространенностью, ростом заболеваемости и смертности, повышение эффективности противоопухолевой терапии гемобластозов является актуальной проблемой медицины и фармакологии[1].

Один из эффективных препаратов для лечения гемобластозов - Сарколизин. Препарат относится к группе противоопухолевых алкилирующих средств, принцип действия которых основан на образовании прочных ковалентных связей с ДНК, приводящих к остановке процесса деления опухолевых клеток. Сарколизин как субстанция характеризуется низкой растворимостью и нестабильностью при хранении (чувствительность к температуре, свету и влаге). Применение препарата в клинике ограничено высокой токсичностью, а также гидролитической инактивацией в организме. Последнее обусловлено тем, что в биологических жидкостях вследствие замещения хлорид-ионов на гидроксильные группы происходит снижение алкилирующей способности [2]. Для преодоления этих недостатков разрабатываются различные подходы, в том числе синтез пролекарств и/или использование систем транспорта.

В ИБМХ реакцией конъюгации с деканолом было синтезировано липидное производное сарколизина (ЛПС) - пролекарство. Особенность ЛПС заключается в наличии «мембранного якоря», который обеспечивает встраивание сарколизина в фосфолипидную матрицу (Рис.1). На основе ЛПС была разработана новая лекарственная композиция *Сарколизин-НФ* (СНФ), которая представляет собой ЛПС, включенное в фосфолипидные наночастицы как систему транспорта. При получении СНФ использовали метод гомогенизации под высоким давлением (1000 атм.). Полученную ультратонкую фосфолипидную эмульсию лиофильно высушивали, в качестве криопротектора использовали мальтозу. На основании проведенных исследований было установлено оптимальное соотношение компонентов разработанной композиции фосфолипид : ЛПС : мальтоза 10:1:40. При регидратации лиофильно высушенного порошка вновь образовывалась ультратонкая эмульсия фосфолипидных наночастиц, «нагруженных» ЛПС, размером 49 ± 2 нм. В сухом виде полученная композиция выдерживала длительное хранение даже при комнатной температуре. Методом «ускоренного хранения» была подтверждена стабильность этой композиции в течение двух лет.

В экспериментах *in vitro* с плазмой крови здоровых доноров и цельной кровью экспериментальных животных (крыс) было показано, что при инкубации в плазме ЛПС стабильно, а в цельной крови происходит высвобождение сарколизина. На Рисунке 2 представлен график, на котором видно, что в крови одновременно с уменьшением концентрации ЛПС увеличивается концентрация сарколизина. Очевидно, гидролиз сложноэфирной связи между фармакологически активной частью молекулы ЛПС и «мембранным якорем» происходит под действием соответствующих ферментов форменных элементов крови. Из этого следует, что ЛПС является пролекарством и фармакологическая активность композиции СНФ обусловлена входящим в его состав сарколизином. Для выяснения роли

фосфолипидных наночастиц ЛПС и СНФ инкубировали в цельной крови. В результате эксперимента установлено, что свободное ЛПС гидролизуеться в крови приблизительно в 30 раз быстрее, чем ЛПС, включенное в фосфолипидные наночастицы (Рис.3). Следовательно, фосфолипидные наночастицы предохраняют пролекарство от преждевременного гидролиза и обеспечивают постепенное высвобождение сарколизина.

Фармакологическая активность Сарколизина-НФ была исследована в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Способность сарколизина, в составе новой лекарственной формы СНФ, проявлять алкилирующее действие была доказана при помощи теста ДНК-комет на суспензии клеток мышинной лимфомы L5178Y. Исследования на мышах с перевитой опухолью Р388 показали, что накопление сарколизина в опухолевой ткани в два раза выше при введении его в составе СНФ, чем при введении в виде свободной субстанции (Рис.4).

На основании приведенных исследований показано, что модификация молекулы сарколизина (синтез пролекарства) не сопровождается потерей его биологической активности - в крови пролекарство превращается в лекарство с присущим ему механизмом действия. Оптимизация технологических параметров встраивания ЛПС в фосфолипидные наночастицы и получения лиофильно высушенного порошка обеспечила создание новой лекарственной формы сарколизина, обладающей улучшенными физико-химическими характеристиками. ЛПС в составе фосфолипидных наночастиц обеспечивает постепенное высвобождение сарколизина и способствует повышенному накоплению действующего вещества в опухолевой ткани. Важно отметить, что сарколизин в составе препарата Сарколизин-НФ стабилен и не инактивируется при длительном хранении.

Источники и литература

- 1) А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2016. 250 с.
- 2) Bogomilova A., Höhn M., Günther M., Herrmann A., Troev K., Wagner E., Schreiner L. A polyphosphoester conjugate of melphalan as antitumoral agent. // Eur J Pharm Sci. 2013. V. 50, N3 -4. P.410-419

Иллюстрации

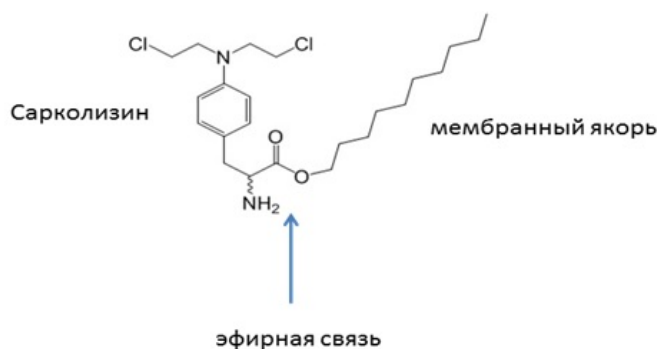


Рис. 1. Структурная формула липидного производного сарколизина (ЛПС)

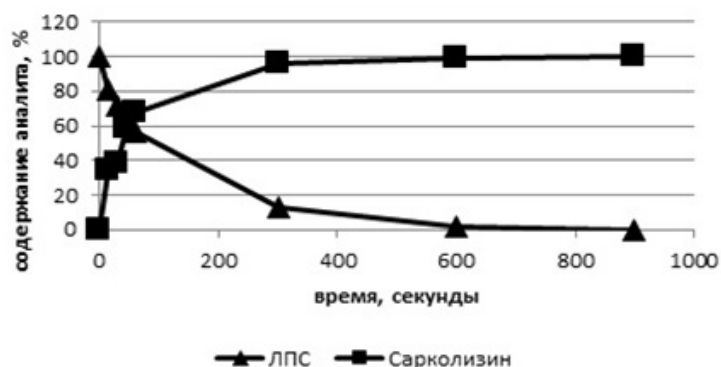


Рис. 2. Изменение содержания (в процентах) ЛПС и сарколизина от времени инкубации после добавления Сарколизина-НФ в кровь

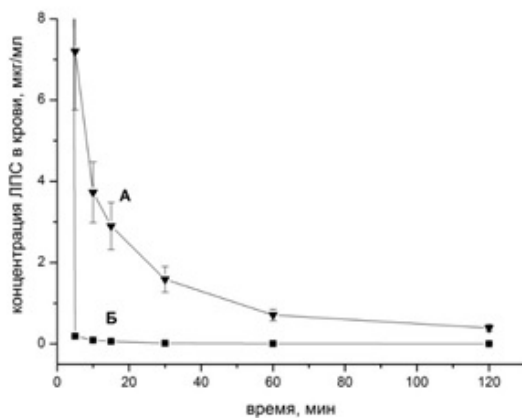


Рис. 3. Изменение концентрации ЛПС в крови в зависимости от времени инкубации после добавления Сарколизина-НФ (кривая А) и ЛПС (кривая Б)

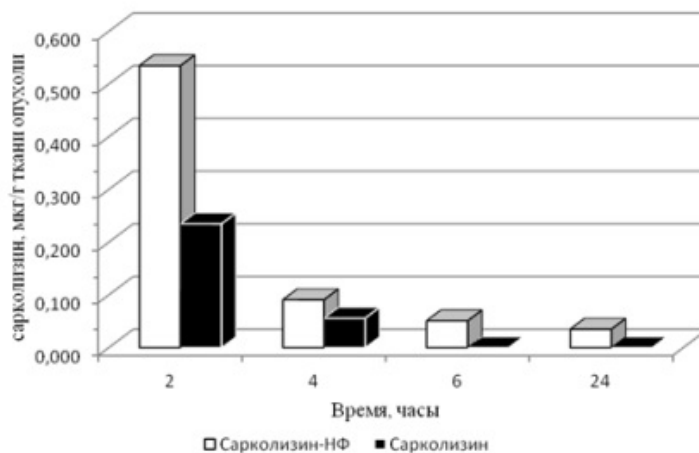


Рис. 4. Накопление сарколизина в опухолевой ткани после однократного введения Сарколизина-НФ и свободной субстанции