

Ученые СПбПУ запатентовали новый способ упаковки и доставки противоопухолевых молекул



Ученые Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (СПбПУ) запатентовали новую технологию доставки химиотерапевтических препаратов в наночастицах диоксида кремния. Поверхность наночастиц модифицируют полиэтиленгликолем, за счет чего носитель удерживает в разы больше действующего вещества и отдает его медленно и контролируемо. Метод позволяет на 30% снизить токсическую нагрузку на организм пациента.

Современная терапия онкозаболеваний все чаще предусматривает адресную доставку противоопухолевых веществ непосредственно в злокачественное образование. Вместе с тем многие перспективные противоопухолевые соединения, так называемые малые молекулы, по пути к опухоли могут разрушиться или же распределиться неизбирательно, что повышает токсическую нагрузку на здоровые ткани. Решает проблему «упаковка» действующего вещества в наноразмерный носитель, который защитит молекулу, доставит ее в нужную зону и будет высвобождать постепенно.

Одним из самых удобных материалов для такого носителя считается диоксид кремния (SiO_2): он биосовместим, химически стабилен и обладает развитой пористой структурой. Но существующие в настоящее время способы инкапсуляции малых молекул в SiO_2 требуют точного подбора pH, температуры и концентраций, нередко дают слабую загрузку или неконтролируемое высвобождение и плохо переносятся на промышленные объемы.

Способ, который разработали в лаборатории нано- и микрокапсулирования биологически активных веществ Института биомедицинских систем и технологий СПбПУ, обходит эти ограничения. Ключевая идея авторов разработки в том, чтобы заранее покрыть наночастицы SiO_2 полиэтиленимином (ПЭИ). Этот полимер создает на поверхности частиц множество аминогрупп с высокой плотностью положительного заряда. За счет электростатического притяжения, водородных связей и донорно-акцепторных взаимодействий действующее вещество удерживается прочно и стабильно. В роли действующего вещества выступала малая молекула на основе 2-аминотиофена с противоопухолевой активностью.

«Мы создавали, по сути, универсальную платформу — способ, позволяющий надежно зафиксировать действующее вещество и затем отдавать его постепенно, именно там, где это нужно. Главная находка — в модификации поверхности наночастиц полиэтиленимином. Она кратно увеличивает количество вещества, которое удерживает носитель, причем удерживает прочно: более 90 процентов остается в наночастицах на протяжении 18 дней. При этом вся технология идет в мягких условиях и без сложной химии, поэтому ее легко воспроизвести и масштабировать. Для пациента это означает более редкий прием препарата и меньшую токсическую нагрузку, а для фарминдустрии — реальную возможность довести разработку до производства», — рассказал руководитель лаборатории нано- и микрокапсулирования биологически активных веществ СПбПУ Александр Тимин.

Процесс синтеза, предложенный авторами, укладывается в пять этапов и происходит при комнатной температуре и нейтральной кислотности, без агрессивных реагентов и сложных технологических особенностей. Высвобождение при этом — контролируемое и зависит от среды: в кислой среде с pH ниже 5,5, характерной для опухолевой ткани, оно ускоряется.

Размер частиц составляет 100–200 нм, а свободные аминогруппы на поверхности позволяют при необходимости «навесить» дополнительные агенты, например, флуоресцентные красители или диагностические радионуклиды, превратив носитель в тераностический — то есть пригодный одновременно для лечения и диагностики.

Ставка на ПЭИ позволила ученым Политеха кратно повысить емкость, особенно для гидрофобных, плохо растворимых соединений, сделать процесс воспроизводимым и исключить риск резкого, неконтролируемого выброса действующего вещества.

«Похожие системы на основе диоксида кремния разрабатывают во всем мире, но мы отошли от привычных слабых ионных групп и сделали ставку именно на полиэтиленимин. Это дало высокую плотность заряда, а вместе с ней заметно

большую емкость, особенно для трудных, плохо растворимых молекул. Не менее важно, что нам удалось уйти от риска резкого, лавинообразного выброса: вещество выходит плавно и ускоряется лишь в кислой среде, характерной для опухоли. Сейчас главная задача — перейти от пробирки к живым системам: оценить безопасность и фармакокинетику, проверить платформу на других классах лекарств и адаптировать методику под полупромышленные объемы», — пояснил старший научный сотрудник лаборатории нано- и микрокапсулирования биологически активных веществ СПбПУ Тимофей Карпов.

Среди наиболее очевидных направлений применения авторы называют рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному и рак молочной железы. Это солидные опухоли, где особенно важны и высокая локальная концентрация препарата, и снижение системной токсичности. По оценкам исследователей, технология способна в несколько раз сократить частоту приема препаратов и снизить токсическую нагрузку на организм минимум на 30%, а выход целевого продукта при масштабировании держится на уровне 95% и выше.

Дальнейшие планы команды — провести доклинические испытания на живых системах, расширить список загружаемых молекул и довести лабораторный регламент до полупромышленных объемов, открыв дорогу к трансферу технологии в реальный сектор.

Источник: minobrnauki.gov.ru