DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-2-124-133

УДК 616-006.04-085.849.2.03:546.659.02.153]-092.9

Фармакокинетические свойства и противоопухолевая эффективность нового радиофармпрепарата на основе ^{153}Sm в термочувствительном носителе на опухолевой модели гепатохолангиомы РС-1

Петриев В.М.^{1,2}, Тищенко В.К.¹, Сморызанова О.А.¹, Михайловская А.А.¹, Больбит Н.М.³,
Дуфлот В.Р.³, Морозова Н.Б.⁴, Якубовская Р.И.⁴

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;

² Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва;

³ АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», Обнинск;

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Термочувствительные полимеры представляют особый интерес благодаря своим уникальным свойствам. На основе термочувствительного полимера поли-(N-изопропилакриламида) и радионуклида ^{153}Sm был разработан новый радиофармпрепарат (РФП) для локальной радиотерапии солидного рака. При нагревании выше 37°C полимер коллапсируется и образует нерастворимый гель, что ограничивает его подвижность в месте инъекции и распространение радиоактивности по организму. Все исследования проводили на крысах Wistar с подкожным ксенографтом гепатохолангиомы РС-1 при однократном внутриопухолевом введении препарата. Фармакокинетические свойства изучали методом радиометрии образцов внутренних органов и тканей после введения 0,18-0,37 МБк РФП в объеме 0,1 мл. Для оценки противоопухолевой эффективности препарат вводили животным в дозах 37 МБк (1 мКи) и 18,5 МБк (0,5 мКи). Результаты продемонстрировали, что наибольшее количество активности удерживается в опухоли. Концентрация РФП в опухоли составила 92,50%, 85,91%, 85,85%, 74,72%, 71,51% и 68,74% от введенной дозы через 5 мин, 1, 3, 24, 72 и 168 ч после введения соответственно. Количество радиоактивности в остальных органах и тканях не превышало 1%/г. РФП не оказывал существенного противоопухолевого эффекта. В группах животных, получавших 1 мКи и 0,5 мКи РФП, ингибирование роста опухоли достигало 37,3% и 30,6%, а увеличение продолжительности жизни составило 25,5% и 20,9% соответственно. Таким образом, новый радиофармпрепарат на основе термочувствительного полимера и ^{153}Sm является перспективным соединением для локальной инъекционной радионуклидной терапии рака.

Ключевые слова: термочувствительный полимер, поли-(N-изопропилакриламид), ^{153}Sm , радиофармпрепарат, локальная радиотерапия, радиотерапия рака, внутриопухолевое введение, крысы Wistar, гепатохолангиома РС-1, противоопухолевая эффективность.

Введение

Стимул-чувствительные полимеры представляют собой соединения, способные существенно изменять свои свойства под воздействием различных стимулов (температуры, pH, ионной силы, света, электрического и магнитного полей и др.) [1, 2]. Стимул-чувствительность таких полимеров обеспечивается амфифильностью их фрагментов.

Особый интерес в практическом отношении представляют термочувствительные полимеры, проявляющие способность к фазовым переходам при изменении температуры. Их водные растворы характеризуются наличием нижней критической температуры растворения (НКТР). Когда температура превышает НКТР, в растворе полимера наблюдается фазовый переход, сопровождающийся уменьшением степени гидратации (коллапсом) полимерной сетки [1].

Значительное число публикаций посвящено термочувствительному полимеру поли-(N-изопропилакриламиду) (ПНИПАА) [3-8]. Он обладает температурой перехода приблизительно

Петриев В.М.* – в.н.с., д.б.н., проф. НИЯУ МИФИ; Тищенко В.К. – с.н.с., к.б.н.; Сморызанова О.А. – с.н.с., к.б.н.; Михайловская А.А. – с.н.с., к.б.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Больбит Н.М. – вед. технолог, к.х.н.; Дуфлот В.Р. – директор по науке и инновациям, д.х.н., проф. АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова». Морозова Н.Б. – н.с., к.б.н.; Якубовская Р.И. – зав. отд., д.б.н. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Кополова, 4. Тел.: (484) 399-71-00; e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru.

32 °C [3, 4, 9]. При температуре ниже НКТР между амидными группами полимера и молекулами воды образуются водородные связи, а вокруг полимерных цепей образуется структурированный слой воды. При повышении температуры водородные связи слабеют, а гидрофобные взаимодействия усиливаются, что приводит к коллапсу сшитых полимеров и выпадению в осадок линейных полимеров [10, 11]. Необходимо отметить, что температура перехода может быть изменена в широких пределах путём сополимеризации мономера N-изопропилакриламида с другими мономерами. ПНИПАА со степенью полимеризации от 100 до 200 характеризуется практически полным отсутствием цитотоксичности [12]. Это обстоятельство, а также то, что НКТР ПНИПАА лежит близко к температуре тела, делает материалы на их основе весьма привлекательными для биомедицинских целей, в том числе для создания систем направленной доставки лекарственных препаратов или радионуклидов.

Одним из перспективных радионуклидов для эндорадиотерапии опухолей является ^{153}Sm . Максимальная энергия β^- -излучения ^{153}Sm составляет 0,81 МэВ, период полураспада – 46,3 ч, что позволяет вводить достаточно высокие активности. Максимальный пробег в тканях равен 2,8 мм. Наличие гамма-излучения (103 кэВ – 28%) делает возможным проведение оценки распределения активности *in vivo* с помощью гамма-камеры [13].

Целью работы явилось проведение фармакокинетических исследований нового терапевтического радиофармпрепарата (РФП) на основе ^{153}Sm в термочувствительном носителе в организме крыс Wistar с перевитой подкожно гепатохолангиомой РС-1 при однократном внутриопухолевом введении.

Материалы и методы

Химическая часть

Радиофармпрепарат « ^{153}Sm -КАРП-ХеМ» – коллапсирующий полимер, растворённый в воде, хелатно меченного радионуклидом ^{153}Sm . Препарат синтезирован в АО «Физико-химический институт им. Л.Я. Карпова» и представляет собой 12%-ный раствор термочувствительного гомополимера-загустителя – поли-N-изопропилакриламида (ПНИПА) в ацетатном буфере, содержащий сополимерные цепочки N-изопропилакриламида (НИПА) с аллиламином (Аам), этерифицированным хелатирующим агентом (диангидрид диэтилентриаминпентауксусная кислота, ДАДТПА) с целью обеспечения прочной хелатной связи с ионами $^{153}\text{Sm}^{3+}$.

Инъекционная форма РФП « ^{153}Sm -КАРП-ХеМ» изготавливается из двух компонентов. Сополимер НИПА и Аам подвергается этерифицированию ДАДТПА и последующему радиоактивному мечению солянокислым раствором $^{153}\text{SmCl}_3$. Из продукта реакции мечения в результате колоночного элюирования ацетатным буфером выделяется фракция в виде разбавленного раствора макромолекул сополимера-носителя, содержащий хелатный комплекс ^{153}Sm -ДТПА – первый компонент РФП, который используется в качестве растворителя для приготовления РФП в виде разбавленного раствора с концентрацией второго компонента 10-12 мас.%, представляющего собой термочувствительный полимер-загуститель ПНИПА со средней молекулярной массой ~ 100 кДа.

Биологическая часть

1. Перевивка опухоли. Для изучения фармакокинетики и противоопухолевой эффективности ^{153}Sm -КАРП-ХеМ использовали крыс линии Wistar, самок с массой тела 120-140 г.

Для получения солидного варианта гепатохолангиомы РС-1 брали крысу-донора с опухолью, декапитировали и выделяли опухолевую ткань. Затем опухолевую ткань измельчали, разводили в физиологическом растворе и имплантировали крысам подкожно. Введение ^{153}Sm -КАРП-ХеМ проводилось через 8-10 сут после имплантации опухолевых клеток, когда объем опухоли достигал около 0,7-0,8 см³.

2. Изучение фармакокинетических свойств ^{153}Sm -КАРП-ХеМ. Для проведения фармакокинетических исследований использовали 30 крыс Wistar. Инъекцию ^{153}Sm -КАРП-ХеМ осуществляли однократно внутриопухолево (в центр опухоли). Вводимая активность составляла 0,18-0,37 МБк в объеме 0,1 мл.

В различные сроки (через 5 мин, 1, 3, 24, 72 и 168 ч) после внутриопухолевого введения ^{153}Sm -КАРП-ХеМ по 5 животных на каждый срок подвергали эвтаназии путём декапитации, выделяли пробы органов и тканей, помещали их в пластиковые пробирки, взвешивали на электронных весах «Sartorius» (Германия) и проводили радиометрию с помощью автоматического гамма-счётчика «Wizard» версии 2480 фирмы PerkinElmer/Wallac (Финляндия). На момент введения в отдельную пробирку отбирали пробу ^{153}Sm -КАРП-ХеМ в объеме 0,1 мл для использования в качестве стандарта введенной дозы.

По данным радиометрии на каждый срок наблюдения рассчитывали удельную активность на 1 г органа или ткани, а также общее содержание активности в органе или ткани с использованием непосредственно полученных результатов взвешивания органов или таблиц среднего веса соответствующих органов или тканей крыс [14].

3. Противоопухолевая эффективность. Для оценки противоопухолевой эффективности ^{153}Sm -КАРП-ХеМ использовали 3 группы крыс Wistar по 10 животных в каждой с имплантированной подкожно гепатохолангиомой РС-1. Животным 1-ой группы делали однократную внутриопухолевую инъекцию ^{153}Sm -КАРП-ХеМ с активностью 37 МБк (1 мКи) в объеме 0,1 мл. Животным 2-ой группы вводили по 18,5 МБк (0,5 мКи) ^{153}Sm -КАРП-ХеМ в объеме 0,1 мл. Животные 3-ей группы служили контролем: им внутриопухолево вводили по 0,1 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия.

Критериями оценки противоопухолевой эффективности ^{153}Sm -КАРП-ХеМ служили: процент торможения роста опухоли (ТРО, %) и увеличение продолжительности жизни животных (УПЖ, %) по отношению к контрольной группе.

При оценке противоопухолевого эффекта по ТРО каждые три дня проводили измерение размеров опухоли у каждого животного в группе и вычисляли объем опухоли (V) по формуле:

$$V = \frac{\pi}{6} \times a \times b \times c ,$$

где *a*, *b* и *c* – длина, ширина и высота опухолевого узла.

Затем на каждый срок вычисляли средний объем опухоли в каждой группе. ТРО рассчитывали по формуле:

$$ТРО = \frac{V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}}{V_{\text{контроль}}} \times 100 \% ,$$

где *V* – средний объем опухоли (в см³) в контрольных и опытных группах соответственно.

Оценку противоопухолевого эффекта по увеличению продолжительности жизни проводили по окончании опыта и гибели всех животных. Затем определяли среднюю продолжительность жизни (СПЖ) в каждой группе и вычисляли УПЖ по формуле:

$$УПЖ = \frac{СПЖ_{опыт} - СПЖ_{контроль}}{СПЖ_{контроль}} \times 100\% .$$

Минимальными критериями эффективности проводимой терапии считали $TPO \geq 50\%$, $УПЖ \geq 25\%$.

4. Статистический анализ. Результаты радиометрии, среднего объёма опухоли и средней продолжительности жизни (СПЖ) животных обрабатывали методом оценки с вычислением средней величины и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Сравнение средних объёмов опухоли и СПЖ в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Фармакокинетические свойства

Локальная инъекционная радиотерапия является перспективным методом лечения солидных опухолей. Введение РФП непосредственно в опухолевую ткань приводит к быстрому накоплению высокой терапевтической дозы радиоактивности непосредственно в месте инъекции, позволяя избежать побочных эффектов, связанных с системным введением препаратов. Для достижения максимального эффекта радионуклид в составе РФП должен иметь высокую энергию, подходящую длину пробега в биологических тканях и оптимальный период полураспада. Кроме того, радионуклид должен быть прочно связан с носителем, что ограничит его подвижность в месте инъекции и распространение радиоактивности по организму.

В исследуемом РФП в качестве носителя использовался термочувствительный полимер поли(N-изопропилактиламид), а в качестве радиоактивной метки – радионуклид ^{153}Sm . Этот полимер биосовместим, нетоксичен, а температура его фазового перехода может быть изменена в широких пределах путём присоединения гидрофильных или гидрофобных фрагментов [12, 15, 16]. При введении такого препарата внутрь опухоли он превращается в компактный гель (коллапсируется), становясь источником локального облучения и препятствуя выходу радиоактивности в кровеносное русло.

Как следует из представленных материалов, значительная часть введённой активности удерживается в месте введения, т.е. в опухолевой ткани (рис. 1). Через 5 мин после внутриопухолевой инъекции ^{153}Sm -КАРП-ХеМ общее содержание активности в ткани гепатохолангиомы РС-1 составило 92,5% от введённой дозы. В дальнейшем активность постепенно выводится из опухолевой ткани, однако даже через 7 сут в опухоли сохраняется до 68,74% от введённой дозы. Удельная активность препарата в опухоли варьирует в диапазоне от 9,94%/г до 60,16%/г (табл. 1).

Концентрация активности ^{153}Sm -КАРП-ХеМ в крови не превышала 0,062 %/г, причём эта величина отмечалась сразу же после внутриопухолевой инъекции препарата. В дальнейшем уровень активности в крови снижался до 0,021%/г через 7 сут (табл. 1).

Во внутренних органах содержание радиоактивности на протяжении всего исследования составило менее 1 %/г. Это свидетельствует о стабильности препарата, поскольку при коллапсировании полимера не происходит отщепления ^{153}Sm . Так, в щитовидной железе пиковая концентрация ^{153}Sm -КАРП-ХеМ достигала 0,90%/г, однако в остальные сроки содержание препарата в щитовидной железе варьировало от 0,10%/г до 0,38%/г. В лёгких активность препарата со-

ставила от 0,017%/г до 0,05 %/г, в печени – от 0,05%/г до 0,38%/г, в селезёнке – от 0,014%/г до 0,032%/г, в сердце – от 0,02%/г до 0,087%/г, в коже – от 0,014%/г до 0,042%/г, в мышце – от 0,003%/г до 0,015%/г. Низкая удельная активность выявлена в желудке и кишечнике. В желудке содержание ^{153}Sm -КАРП-ХеМ не превысило 0,065%/г, а в кишечнике – 0,046%/г. Минимальное накопление активности (не более 0,012%/г) было отмечено в головном мозге.

Рис. 1. Динамика изменения содержания радиоактивности в опухолевой ткани холангиомы РС-1 у крыс Wistar в различные сроки после внутриопухолевого введения ^{153}Sm -КАРП-ХеМ.

Таблица 1

Удельное содержание активности в органах и тканях крыс Wistar с холангиомой РС-1 после внутриопухолевого введения ^{153}Sm -КАРП-ХеМ (в % от введенной дозы на 1 г органа или ткани)

	Наименование органа, ткани	Время после введения препарата					
		5 мин	1 ч	3 ч	24 ч	72 ч	168 ч
1	Кровь	0,062±0,012	0,050±0,008	0,024±0,006	0,005±0,004	0,005±0,004	0,021±0,013
2	Щитовидная железа	0,10±0,05	0,33±0,16	0,90±0,41	0,24±0,13	0,18±0,12	0,38±0,21
3	Лёгкие	0,05±0,01	0,05±0,01	0,029±0,005	0,024±0,007	0,029±0,007	0,017±0,008
4	Печень	0,05±0,02	0,14±0,03	0,29±0,10	0,33±0,11	0,38±0,05	0,30±0,02
5	Почки	0,11±0,03	0,21±0,08	0,27±0,04	0,44±0,09	0,49±0,06	0,39±0,05
6	Селезёнка	0,017±0,004	0,014±0,002	0,014±0,002	0,019±0,007	0,026±0,004	0,032±0,008
7	Сердце	0,038±0,010	0,087±0,052	0,025±0,005	0,020±0,006	0,024±0,006	0,020±0,008
8	Мозг головной	0,005±0,001	0,003±0,001	0,004±0,001	0,003±0,001	0,003±0,001	0,012±0,004
9	Желудок	0,024±0,003	0,045±0,012	0,065±0,019	0,032±0,008	0,054±0,004	0,054±0,013
10	Кишечник	0,024±0,006	0,040±0,010	0,029±0,006	0,043±0,008	0,046±0,010	0,038±0,009
11	Кожа	0,042±0,012	0,035±0,005	0,027±0,007	0,014±0,005	0,019±0,003	0,026±0,005
12	Мышца	0,015±0,002	0,015±0,010	0,010±0,003	0,003±0,001	0,010±0,003	0,010±0,006
13	Кость бедра	0,04±0,01	0,10±0,02	0,14±0,03	0,28±0,08	0,49±0,06	0,54±0,05
14	Опухоль РС-1	50,36±6,81	60,16±3,98	33,30±3,95	59,59±7,76	38,61±2,66	9,94±1,62

Кость бедра характеризовалась постепенным накоплением активности при внутриопухолевом введении ^{153}Sm -КАРП-ХеМ. Так, через 5 мин после интратуморальной инъекции препарата активность составляла всего 0,04%/г, однако уже через 1 сут её содержание увеличилось в 7 раз до 0,28%/г. К концу исследования уровень активности ещё возрос до 0,54%/г (табл. 1).

Несколько повышенная активность наблюдалась в почках, что обусловлено выведением препарата через мочевыделительную систему [17]. Через 5 мин после внутриопухолевого введения ^{153}Sm -КАРП-ХеМ концентрация активности составила 0,11%/г, увеличиваясь до 0,44-0,49%/г через 1-3 сут и снижаясь до 0,38%/г к 7 сут (табл. 1).

Противоопухолевая эффективность

Одним из преимуществ локальной внутриопухолевой радиотерапии является то, что для достижения терапевтического эффекта отщепление радионуклида от полимерного носителя и его поступление внутрь клетки не является обязательным, поскольку радиоактивное излучение может воздействовать на опухолевые клетки дистанционно. Радиус воздействия определяется длиной пробега испускаемых β -частиц в биологической ткани. Кроме того, повреждение опухолевых клеток может осуществляться за счёт так называемого «эффекта свидетеля» – явления, когда в смешанной популяции облучённых и необлучённых клеток биологические эффекты возникают в тех клетках, которые не подвергались радиационному воздействию [18].

Рис. 2. Динамика изменения среднего объема опухоли после однократного внутриопухолевого введения ^{153}Sm -КАРП-ХеМ в дозах 37 МБк (1 мКи) и 18,5 МБк (0,5 мКи) по сравнению с контролем у крыс линии Wistar с холангиомой PC-1.

В данной работе противоопухолевая эффективность ^{153}Sm -КАРП-ХеМ оценивалась по степени торможения роста опухоли и увеличению продолжительности жизни животных. Было установлено, что изменение среднего объема опухоли в опытных группах практически не отличается от контроля (рис. 2). Более того, между группами животных, получавших 37 МБк (1 мКи) и 18,5 МБк (0,5 мКи), статистически значимых различий в ТРО и УПЖ выявлено не было. При терапии крыс ^{153}Sm -КАРП-ХеМ в дозе 37 МБк максимальное ингибирование роста опухоли отмечалось на 11 сут (ТРО=37,3%). СПЖ у этой группы животных составила 29,5 дней, а УПЖ достигало 25,5% и было выше минимального критерия эффективности (УПЖ $\geq$ 25%). У животных, получавших препарат в дозе 18,5 МБк, максимальный противоопухолевый эффект наблюдается уже на 7 сут (ТРО=30,6 %), а УПЖ составило 20,9% (табл. 2).

Таблица 2

Противоопухолевая эффективность ^{153}Sm -КАРП-ХеМ на экспериментальной модели гепатохолангиомы PC-1

Вводимая активность	ТРО, %			СПЖ	УПЖ,%
	Дни после проведения терапии				
	7	11	14		
37 МБк	4,9	37,3*	14,3	29,5±4,10	25,5
18,5 МБк	30,6*	24,3	8,6	28,4±3,44	20,9
Контроль	-	-	-	23,5±2,67	

Примечание: * $p < 0,05$ – по отношению к контрольной группе.

Таким образом, степень торможения роста опухоли была ниже минимального критерия эффективности ($TPO \geq 50\%$) в обеих опытных группах животных. При оценке эффективности по увеличению продолжительности жизни $УПЖ \geq 25\%$ было отмечено лишь в группе животных, пролеченных $^{153}\text{Sm-KAPП-XeM}$ в дозе 37 МБк. Невысокий противоопухолевый эффект $^{153}\text{Sm-KAPП-XeM}$ обусловлен, вероятно, небольшой длиной пробега (2,5 мм) в тканях радионуклида ^{153}Sm .

Заключение

Таким образом, при внутриопухолевом введении крысам Wistar с перевитой гепатохолангиомой РС-1 большая часть активности (не менее 68,74% от введённой дозы) сохраняется в месте введения на протяжении всего эксперимента. Удельная активность $^{153}\text{Sm-KAPП-XeM}$ в ткани опухоли составляет от 9,94%/г до 60,16%/г. Содержание препарата в крови не превышает 0,062%/г. В остальных внутренних органах и тканях накапливается менее 1%/г $^{153}\text{Sm-KAPП-XeM}$.

При оценке противоопухолевой эффективности введение $^{153}\text{Sm-KAPП-XeM}$ в дозах 37 МБк (1 мКи) и 18,5 МБк (0,5 мКи) не приводило к значительному торможению роста опухоли и увеличению продолжительности жизни по сравнению с контролем, однако отмечалась тенденция дозозависимого увеличения средней продолжительности жизни.

Литература

1. **Deen G.R., Loh X.J.** Stimuli-responsive cationic hydrogels in drug delivery applications //Gels. 2018. V. 4, N 1. P. E13.
2. **Soppimath K.S., Aminabhavi T.M., Dave A.M., Kumbar S.G., Rudzinski W.E.** Stimulus-responsive "smart" hydrogels as novel drug delivery systems //Drug. Dev. Ind. Pharm. 2002. V. 28, N 8. P. 957-974.
3. **Nagase K., Yamato M., Kanazawa H., Okano T.** Poly(N-isopropylacrylamide)-based thermoresponsive surfaces provide new types of biomedical applications //Biomaterials. 2018. V. 153. P. 27-48.
4. **Ayano E., Kanazawa H.** Temperature-responsive smart packing materials utilizing multi-functional polymers //Anal. Sci. 2014. V. 30, N 1. P. 167-173.
5. **Roy D., Cambre J.N., Sumerlin B.S.** Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials //Prog. Polym. Sci. 2010. V. 35, N 1-2. P. 278-301.
6. **Stuart M.A.C., Huck W.T.S., Genzer J., Muller M., Ober C., Stamm M., Sukhorukov G.B., Szleifer I., Tsukruk V.V., Urban M., Winnik F., Zauscher S., Luzinov I., Minko S.** Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials //Nat. Mater. 2010. V. 9, N 2. P. 101-113.
7. **Mano J.F.** Stimuli-responsive polymeric systems for biomedical applications //Adv. Eng. Drug. 2008. V. 10, N 6. P. 515-527.
8. **Garbern J.C., Hoffman A.S., Stayton P.S.** Injectable pH- and temperature-responsive poly(N-isopropylacrylamide-co-propylacrylic acid) copolymers for delivery of angiogenic growth factors //Biomacromolecules. 2010. V. 11, N 7. P. 1833-1839.
9. **Schild H.G.** Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application //Prog. Polym. Sci. 1992. V. 17, N 2. P. 163-249.
10. **Kulkarni S.S., Aloorkar N.H.** Smart polymers in drug delivery: an overview //J. Pharm. Res. 2010. V. 3, P. 100-108.
11. **Priya James H., John R., Alex A., Anoop K.R.** Smart polymers for controlled delivery of drugs – a concise overview //Acta. Pharm. Sin. B. 2014. V. 4, N 2. P. 120-127.
12. **Mellati A., Valizadeh Kiamahalleh M., Dai S., Bi J., Jin B., Zhang H.** Influence of polymer weight on the in vitro cytotoxicity of poly (N-isopropylacrylamide) //Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. 2016. V. 59. P. 509-513.
13. **Lépy M.C., Amiot M.N., Bé M.M., Cassette P.** Determination of the intensity of X- and gamma-ray emissions in the decay of ¹⁵³Sm //Appl. Radiat. Isot. 2006. V. 64, N 10-11. P. 1428-1434.
14. **Бесядовский Р.А., Иванов К.В., Козюра А.К.** Справочное руководство для радиобиологов. М.: Атомиздат, 1978. 128 с.
15. **Hruby M., Konak C., Kucka J., Vetric M., Filippov S.K., Vetricka D., Mackova H., Karlsson G., Edwards K., Rihova B., Ulbrich K.** Thermoresponsive, hydrolytically degradable polymer micelles intended for radionuclide delivery //Macromol. Biosci. 2009. V. 9, N 10. P. 1016-1027.
16. **Hruby M., Filippov S.K., Stepanek P.** Smart polymers in drug delivery systems on crossroads: Which way deserves following? //Eur. Polym. J. 2015. V. 65. P. 82-97.
17. **Kucka J., Hruby M., Lebeda O.** Biodistribution of a radiolabelled thermoresponsive polymer in mice //Appl. Radiat. Isot. 2010. V. 6, N 6. P. 1073-1078.
18. **Kassis A.I., Adelstein S.J.** Radiobiologic principles in radionuclide therapy //J. Nucl. Med. 2005. V. 46. P. 4S-12S.

Pharmacokinetic properties and antitumor efficacy of a new radiopharmaceutical based on ^{153}Sm and thermoresponsive carrier in a tumor model of hepatocholangioma RS-1

Petrieve V.M.^{1,2}, Tishchenko V.K.¹, Smoryzanova O.A.¹, Mikhailovskaya A.A.¹, Bolbit N.M.³,
Duflo V.R.³, Morozova N.B.⁴, Yakubovskaya R.I.⁴

¹ A. Tsyb MRRC, Obninsk;

² National Research Nuclear University MEPhI, Moscow;

³ L. Karpov Research Institute of Physical Chemistry, Obninsk;

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow

Thermoresponsive polymers have attracted great interest due to their unique properties. A new radiopharmaceutical (RPC) based on thermoresponsive polymer as a carrier and ^{153}Sm was developed for application in local radiotherapy of solid cancer. When heated above 37 °C, it collapses and forms insoluble gel that restricts its motility at the site of injection and distribution the radioactivity throughout the body. All studies were performed in Wistar rats with subcutaneous tumor xenografts of hepatocholangioma RS-1 after single intratumoral administration of RPC. The pharmacokinetic properties were studied by radioactivity measurements the samples of organs and tissues after injection of 0.18-0.37 MBq (5-10 mCi) in a volume of 0.1 ml. To evaluate the antitumor efficacy, animals were treated with 37 MBq (1 mCi) or 18.5 MBq (0.5 mCi) of RPC. The results revealed that the greatest amount of injected radioactivity remained in tumor. The tumor concentrations of radiopharmaceutical were 92.50%, 85.91%, 85.85%, 74.72%, 71.51% and 68.74% of injected dose (ID) at 5 min, 1, 3, 24, 72 and 168 h post-injection, respectively. The amounts of radioactivity in other organs and tissues did not exceed 1% of ID/g. RPC didn't exert significant antitumor efficacy. Tumor growth inhibition index reached 37.3% and 30.6%, and increase of average life span was 25.5% and 20.9% in groups of animals after treatment with 37 MBq and 18.5 MBq of RPC, respectively. In conclusion, a new radiopharmaceutical based on thermoresponsive polymer and ^{153}Sm is a promising agent for local radiotherapy of cancer.

Key words: thermoresponsive polymer, poly(*N*-isopropylacrylamide), ^{153}Sm , radiopharmaceutical, local radiotherapy, radiotherapy of cancer, intratumoral injection, Wistar rats, hepatocholangioma PC-1, antitumor efficacy.

References

1. Deen G.R., Loh X.J. Stimuli-responsive cationic hydrogels in drug delivery applications. *Gels*, 2018, vol. 4, no. 1, pp. E13.
2. Soppimath K.S., Aminabhavi T.M., Dave A.M., Kumbar S.G., Rudzinski W.E. Stimulus-responsive "smart" hydrogels as novel drug delivery systems. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2002, vol. 28, no. 8, pp. 957-974.
3. Nagase K., Yamato M., Kanazawa H., Okano T. Poly(*N*-isopropylacrylamide)-based thermoresponsive surfaces provide new types of biomedical applications. *Biomaterials*, 2018, vol. 153, pp. 27-48.
4. Ayano E., Kanazawa H. Temperature-responsive smart packing materials utilizing multi-functional polymers. *Anal. Sci.*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 167-173.
5. Roy D., Cambre J.N., Sumerlin B.S. Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials. *Prog. Polym. Sci.*, 2010, vol. 35, no. 1-2, pp. 278-301.
6. Stuart M.A.C., Huck W.T.S., Genzer J., Muller M., Ober C., Stamm M., Sukhorukov G.B., Szleifer I., Tsukruk V.V., Urban M., Winnik F., Zauscher S., Luzinov I., Minko S. Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials. *Nat. Mater.*, 2010, vol. 9, no. 2, pp. 101-113.

Petrieve V.M.* – Lead. Researcher, D. Sc., Biol., Prof. of MEPhI; Tishchenko V.K. – Senior Researcher, C. Sc., Biol.; Smoryzanova O.A. – Senior Researcher, C. Sc., Biol.; Mikhailovskaya A.A. – Senior Researcher, C. Sc., Biol. A. Tsyb MRRC. Bolbit N.M. – Lead. Technologist, C. Sc., Chem.; Duflo V.R. – Director, D. Sc., Chem. L. Karpov RIPC. Morozova N.B. – Research Assistant, C. Sc., Biol.; Yakubovskaya R.I. – Head of Dep., D. Sc., Biol. P. Hertsen MORC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (484) 399-71-00; e-mail: petrieve@mrrc.obninsk.ru.

7. **Mano J.F.** Stimuli-responsive polymeric systems for biomedical applications. *Adv. Eng. Drug.*, 2008, vol. 10, no. 6, pp. 515-527.
8. **Garbern J.C., Hoffman A.S., Stayton P.S.** Injectable pH- and temperature-responsive poly(N-isopropylacrylamide-co-propylacrylic acid) copolymers for delivery of angiogenic growth factors. *Biomacromolecules*, 2010, vol. 11, no. 7, pp. 1833-1839.
9. **Schild H.G.** Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application. *Prog. Polym. Sci.*, 1992, vol. 17, no. 2, pp. 163–249.
10. **Kulkarni S.S., Aloorkar N.H.** Smart polymers in drug delivery: an overview. *J. Pharm. Res.*, 2010, vol. 3, pp. 100-108.
11. **Priya James H., John R., Alex A., Anoop K.R.** Smart polymers for controlled delivery of drugs – a concise overview. *Acta. Pharm. Sin. B.*, 2014, vol. 4, no. 2, pp. 120-127.
12. **Mellati A., Valizadeh Kiamahalleh M., Dai S., Bi J., Jin B., Zhang H.** Influence of polymer weight on the in vitro cytotoxicity of poly (N-isopropylacrylamide). *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 2016, vol. 59, pp. 509-513.
13. **Lépy M.C., Amiot M.N., Bé M.M., Cassette P.** Determination of the intensity of X- and gamma-ray emissions in the decay of ^{153}Sm . *Appl. Radiat. Isot.*, 2006, vol. 64, no. 10-11, pp. 1428-1434.
14. **Besyadovskiy R.A., Ivanov K.V., Kozyura A.K.** Spravochnoe rukovodstvo dlya radiobiologov [Reference guidance for radiobiologists]. Moscow, Atomizdat, 1978. 128 p.
15. **Hruby M., Konak C., Kucka J., Vetrik M., Filippov S.K., Vetvicka D., Mackova H., Karlsson G., Edwards K., Rihova B., Ulbrich K.** Thermoresponsive, hydrolytically degradable polymer micelles intended for radionuclide delivery. *Macromol. Biosci.*, 2009, vol. 9, no. 10, pp. 1016-1027.
16. **Hruby M., Filippov S.K., Stepanek P.** Smart polymers in drug delivery systems on crossroads: Which way deserves following? *Eur. Polym. J.*, 2015, vol. 65, pp. 82-97.
17. **Kucka J., Hruby M., Lebeda O.** Biodistribution of a radiolabelled thermoresponsive polymer in mice. *Appl. Radiat. Isot.*, 2010, vol. 68, no. 6, pp. 1073-1078.
18. **Kassis A.I., Adelstein S.J.** Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J. Nucl. Med.*, 2005, vol. 46, pp. 4S-12S.