

УДК 615.28:549.753.11

Оригинальная статья

Высвобождение цисплатина из биоинертных матриц в смеси с гидроксипатитом

В.К. Крутько¹, Л.Ю. Маслова¹, В.А. Сучек², О.Н. Мусская¹, А.И. Кулак¹

¹ГНУ «Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси»

220072, Республика Беларусь, Минск, Сурганова, 9/1

²Научно-производственное ООО «Медбиотех»

220004, Республика Беларусь, Минск, Короля, 51

tsuber@igic.bas-net.by

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.922

Аннотация: Исследована динамика высвобождения цисплатина и его смесей с гидроксипатитом из биоинертных матриц на основе углеродного войлока и полиэтилена. Изменение соотношения слоев полиэтилена и углеродного войлока в матрицах оказывало влияние на объемную концентрацию введенного цисплатина и продолжительность его высвобождения. Диффузия цисплатина из образцов ограничивалась количеством слоев полиэтилена. После кристаллизации при 800°C фазовый состав гидроксипатита- α представлен 65% гидроксипатита и 35% α -трикальцийфосфата, а гидроксипатит- $\alpha\beta$ состоит из 50% гидроксипатита, 35% α - и 15% β -трикальцийфосфата. Длительное высвобождение цисплатина в течение 44 суток наблюдалось в матрицах с 2-3 слоями углеродного войлока и 3-4 слоями полиэтилена и замедлялось до 58 суток при использовании смесей с гидроксипатитом. Введение в матрицу смесей гидроксипатит / цисплатин с различным содержанием гидроксипатита и α - / β -трикальцийфосфатов замедляло высвобождение цисплатина на 14 суток и составило 58 суток за счет сорбции и/или связывания цисплатина с фосфатами кальция.

Ключевые слова: цисплатин, гидроксипатит, трикальцийфосфат, углеродный войлок, биоинертная матрица, высвобождение.

1. Введение

Среди методов лечения злокачественных опухолей, развивающихся в костной ткани, химиотерапия остается наиболее распространенным методом, предполагающая эффективное использование цитотоксических препаратов [1]. Классическое использование химиотерапии подразумевает, что большая часть препарата высвобождается при генерализованном введении, вызывая резкое повышение его уровня в организме с последующим быстрым снижением, что приводит к нежелательным побочным эффектам на пике концентрации и недостаточному терапевтическому эффекту на исходе [2]. Вариабельность фармакокинетики химиопрепаратов может развивать непредсказуемую токсичность при генерализованном характере введения препарата [3].

Для устранения вышеуказанного ограничения разрабатывают способы адресной доставки химиопрепаратов в сочетании с биоинертными материалами в качестве носителей [4]. Такой подход позволяет достигать локальное контролируемое высвобождение препарата, обеспечивая постоянную концентрацию в течение длительного периода времени со

сниженными рисками токсичности.

Среди многих химиотерапевтических препаратов, широко используемых при лечении онкологических заболеваний, цисплатин является наиболее востребованным. Цисплатин или цис-диаминдихлорплатина (II) представляет собой платиновое соединение с квадратной плоской геометрией [5] и проявляет неспецифическую противоопухолевую активность.

Гидрок시아патит (ГА) является хорошо известным минеральным компонентом костной и зубной тканей и используется для доставки лекарственных средств [6, 7]. Взаимодействие и связывание ГА с лекарственными препаратами применяют для создания систем адресной доставки с остеотропными свойствами [8, 9]. Нанесение покрытий на основе ГА и цисплатина на металлические имплантаты позволяет формировать на поверхности высокопористое покрытие с устойчивым высвобождением лекарственного препарата [10-13]. Встречается множество вариантов адресной доставки цисплатина в сочетании с различными матрицами: металлические наночастицы, углеродные нанотрубки [14], биоразлагаемые полимеры [15] и полимерные гели [16], которые сорбируют ограниченное количество цисплатина с небольшим периодом высвобождения.

Разработка биоматериалов, максимально насыщенных препаратом с пролонгированным высвобождением в месте дефекта, является актуальной задачей для замещения обширных дефектов костной ткани при развитии онкологических заболеваний. Целью работы является исследование динамики высвобождения цисплатина в смеси с ГА из биоинертных матриц на основе углеродного войлока и полиэтилена.

2. Материалы и методы

В качестве биоинертной матрицы использовали биоматериал ИКВОБАН-Мт (НП ООО «Медбиотех»), изготовленный методом прессования при 145°C [17] высокомолекулярного полиэтилена (ПЭ) и углеродного войлока Карбопон В-актив (Карб-а).

Насыщение образцов цисплатином (УП «УНИДРАГМЕТ БГУ») проводили иммерсионным методом в течении суток с последующим высушиванием при 60°C, 2 ч. Массу цисплатина, введенного в образец, определяли по разнице масс образцов до и после насыщения.

Насыщение образцов смесью на основе синтетического ГА [18] и порошка цисплатина (ГА / цисплатин) проводили иммерсионным методом с использованием двух видов гелей ГА (ГА- α и ГА- $\alpha\beta$) при соотношении твердых веществ по массе ГА / цисплатин, равном 1000 : 1, с последующим высушиванием при 60°C в течении 1 ч.

Высвобождение цисплатина из образцов изучали по изменению концентрации высвободившегося цисплатина в физиологический раствор 0,9% $NaCl$ (ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов») спектрофотометрическим методом с использованием UV-Vis спектрофотометра (Agilent 8453, США) и калибровочного графика. Высушенные образцы с цисплатином погружали в 10 мл 0,9% $NaCl$ и оценивали высвобождение препарата каждые сутки, с заменой по 2 мл раствора 0,9% $NaCl$ на свежий после отбора аликвоты.

Концентрацию цисплатина рассчитывали по уравнению калибровочной прямой в диапазоне концентраций 0,97-31,25 мкг/мл при доверительной вероятности $R^2 = 0,9971$:

$$I = 0,0135 \cdot c(Cis) + 0,0611, \quad (1)$$

где: I – интенсивность сигнала, отн. ед., $c(Cis)$ – концентрация цисплатина в растворе, мкг/мл.

Массу высвободившегося цисплатина рассчитывали по следующим уравнениям:

$$m_n = c(Cis)_n \cdot V, \quad (2)$$

$$m_{\Delta V_n} = c(Cis)_n \cdot \Delta V, \quad (3)$$

$$\Delta m_n = m_n - (m_{n-1} - m_{\Delta V_{n-1}}), \quad (4)$$

где: V – объем раствора 0,9% $NaCl$, мл; m_n – масса цисплатина в объеме V при измерении n , мкг; $c(Cis)_n$ – концентрация цисплатина в растворе при измерении n , мкг/мл; ΔV – объем, заменяемый на свежий раствор 0,9% $NaCl$, мл; $m_{\Delta V_n}$ – масса цисплатина, удаляемого из раствора при замене раствора 0,9% $NaCl$ и измерении n , мкг; Δm_n – масса высвободившегося из образца цисплатина после частичной замены раствора 0,9% $NaCl$, мкг; m_{n-1} – масса цисплатина в объеме V предыдущего измерения $n-1$, мкг; $m_{\Delta V_{n-1}}$ – масса цисплатина, удаленного при замене раствора 0,9% $NaCl$ в предыдущем измерении $n-1$, мкг.

Идентифицировали образцы рентгенофазовым анализом (РФА) с использованием рентгеновского дифрактометра ADVANCE D8 (Bruker, Германия) на $Si_{K\alpha} = 0,15405$ нм и базы данных ICDD PDF-2 [19]; ИК-Фурье спектроскопией на спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в диапазоне 400–4000 cm^{-1} (массовое отношение образец / KBr = 1:800).

3. Результаты и обсуждение

Насыщение биоинертных матриц цисплатином изучали на четырех видах образцов с разным количеством слоев углеродного войлока Карб-а и ПЭ (см. рис. 1). Поскольку получение биоинертной матрицы требует высокотемпературного сплавления компонентов между собой, определили

термическую устойчивость цисплатина при температурах 50-200°C. Согласно РФА установлено (см. рис. 2), что в таком диапазоне температур дифрактограммы цисплатина не изменяются и соответствуют высокотемпературной β -модификации. Наибольшая кристалличность наблюдается у цисплатина прогретого при 50°C, а при других температурах только уменьшается интенсивность основного пика при 2θ 14,0°, поэтому цисплатин можно вводить в материал на стадии получения матрицы.

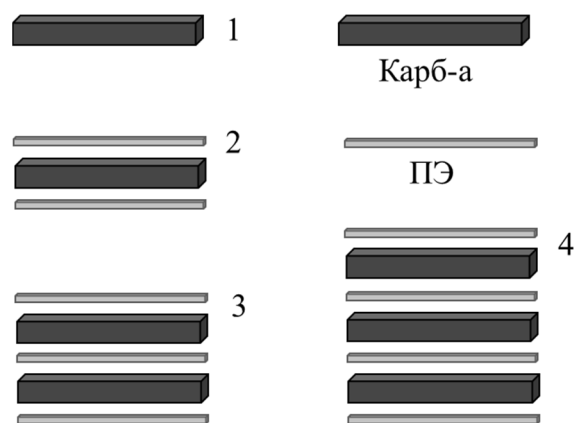


Рис. 1. Схематическое изображение биоинертных матриц: 1 – Карб-а; 2 – 1 сл. Карб-а / 2 сл. ПЭ; 3 – 2 сл. Карб-а / 3 сл. ПЭ; 4 – 3 сл. Карб-а / 4 сл. ПЭ.

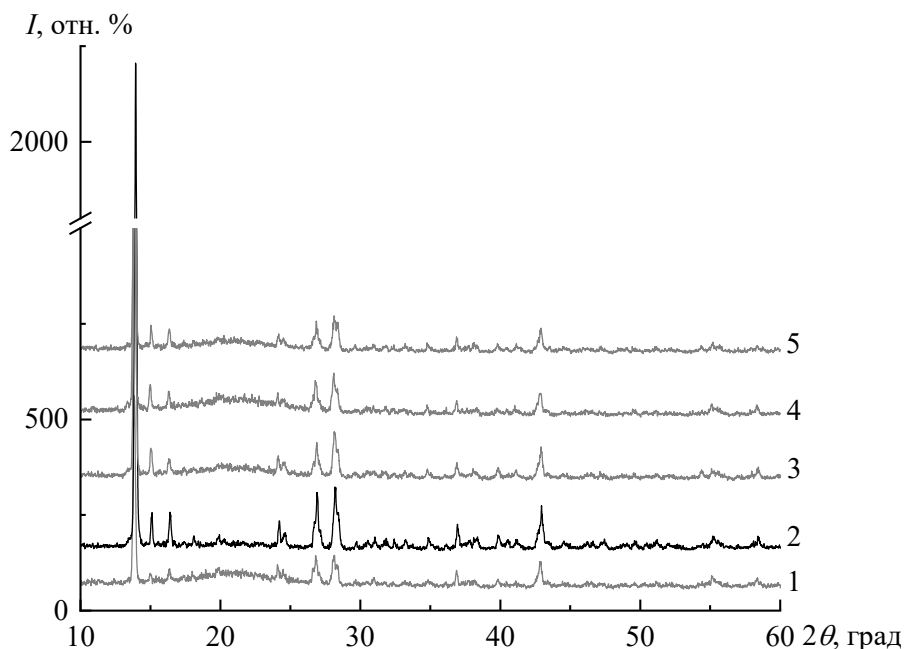


Рис. 2. Дифрактограммы порошка цисплатина, прогретого на воздухе при: 1 – не прогрет, 2 – 50°C, 3 – 100°C, 4 – 150°C, 5 – 200°C.

Смеси ГА / цисплатин получали на основе гелей ГА- α и ГА- $\alpha\beta$ в одинаковых условиях. Как следует из дифрактограмм (см. рис. 3 а, дифрактограммы 1, 3 серого цвета) после кристаллизации при 800°C

фазовый состав ГА- α представлен 65% ГА и 35% α -трикальцийфосфата (α -ТКФ), а ГА- $\alpha\beta$ состоит из 50% ГА, 35% α -ТКФ и 15% β -ТКФ. На дифрактограммах ксерогелей ГА после 60°C (см. рис. 3 а, дифрактограммы 1, 3 черного цвета) видно, что они аморфизированы, при этом исходя из интенсивности уширенных рефлексов установлено, что ГА- $\alpha\beta$ аморфизирован в большей степени, чем ГА- α . Согласно РФА смесей ГА / цисплатин, основной рефлекс цисплатина при 2θ 14,0° (см. рис. 3 а, дифрактограммы 2, 4) проявляется только в смеси с ГА- $\alpha\beta$, при этом повышается степень кристалличности ГА- $\alpha\beta$. Для ГА- α с цисплатином наблюдается обратный тренд – основной рефлекс цисплатина не идентифицируется, а степень аморфизированности ГА- α увеличивается, что может быть связано с внедрением цисплатина в решетку ГА, либо со связыванием аквакомплексов цисплатина с OH^- группами ГА [20, 21].

Ксерогели ГА и смеси ГА / цисплатин на ИК-спектрах (см. рис. 3 б) характеризуются полосами при 1034, 965, 605 и 559 см^{-1} валентных и деформационных колебаний PO_4 -тетраэдров, характерными для α - / β -ТКФ и ГА. Присутствует широкая полоса поглощения координированной воды и системы водородных связей при 3550–3000 см^{-1} , проявляется полоса при 3570 см^{-1} колебаний связи $\text{O}-\text{H}$, соответствующая ГА. Учитывая, что соотношение ГА и цисплатина в смесях очень мало, а также происходит взаимодействие между компонентами смеси, характеристические полосы цисплатина (см. рис. 3 б, спектр 5) слабо различимы. Однако на ИК-спектре смеси ГА- $\alpha\beta$ / цисплатин (см. рис. 3 б, спектр 4) присутствуют плечи при 1303 см^{-1} и 3280 см^{-1} , что согласуется с данными РФА.

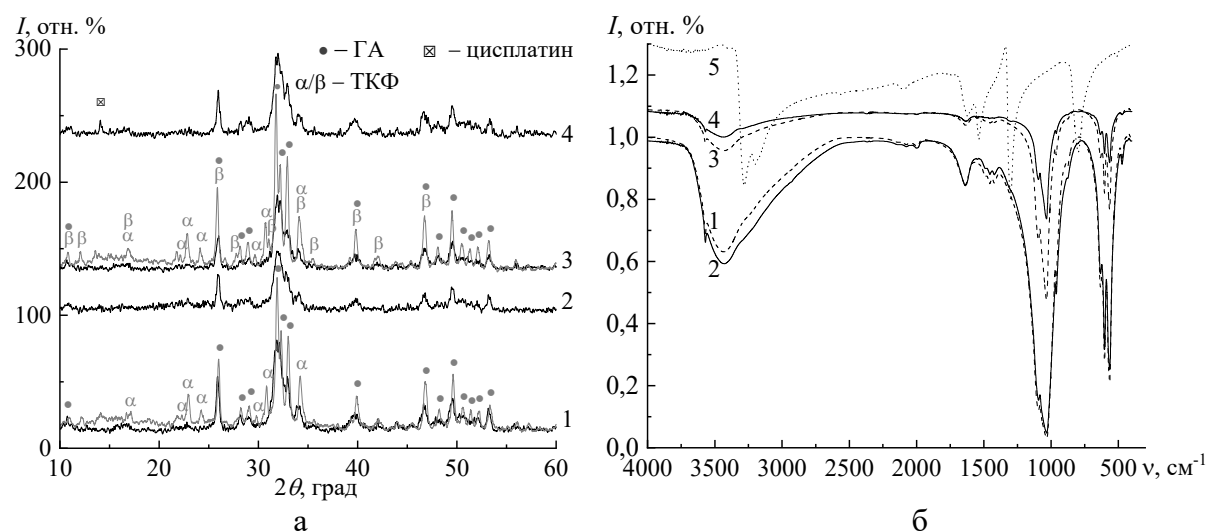


Рис. 3. Дифрактограммы (а) и ИК-спектры (б) ГА и смеси ГА / цисплатин: 1 – ГА- α ; 2 – ГА- α / цисплатин; 3 – ГА- $\alpha\beta$; 4 – ГА- $\alpha\beta$ / цисплатин; 5 – цисплатин.

Установлено, что после насыщения биоинертных матриц цисплатином в образцах 1 и 2 (см. Таблицу 1) объемная концентрация цисплатина отличается незначительно. Наличие двух слоев ПЭ в образце 2 способствует увеличению количества вводимого цисплатина за счет ограничения выхода суспензии цисплатина при иммерсионном методе насыщения. Тенденция сохраняется для образца 3 (2 Карб-а / 3 ПЭ), количество введенного цисплатина увеличивается пропорционально увеличению объема образца. Однако в образце 4 (см. Таблицу 1) наблюдалось малое количество введенного цисплатина, что может быть связано с чрезмерным количеством ПЭ в матрице по отношению к Карб-а, что приводило к уменьшению удельной площади поверхности материала.

Таблица 1. Характеристика матриц до и после введения цисплатина.

№	Состав образца, слои (кол-во)		Объем образца, см ³	Масса введенного цисплатина, мг	Объемная конц-я цисплатина в образце, мг/см ³	Время высвобождения, сутки	Кол-во высвободившегося цисплатина, мг
	Карб-а	ПЭ					
1	1	–	0,3	5,60	18,7	42	3,89
2	1	2	0,3	6,67	22,2	42	3,93
3	2	3	0,6	9,89	16,5	44	11,2
4	3	4	0,9	4,93	5,5	34	5,20

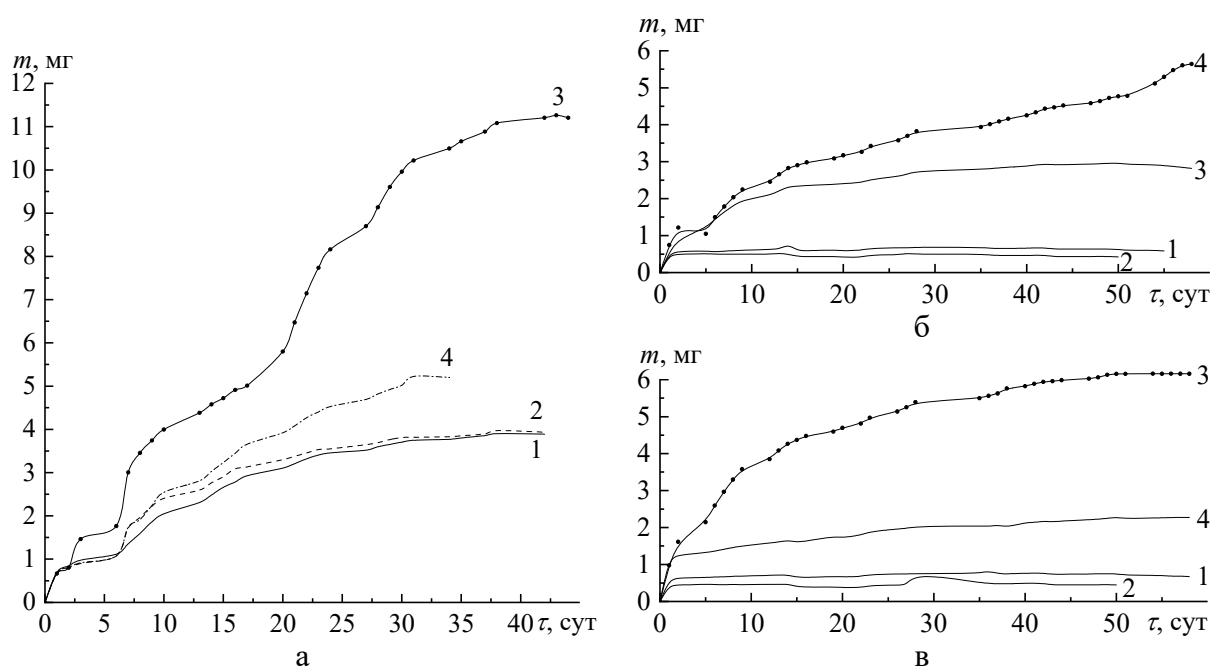


Рис. 4. Кривые высвобождения из биоинертных матриц цисплатина (а) и ГА / цисплатин (б, в) в растворе 0,9% NaCl: 1 – Карб-а; 2 – 1 Карб-а / 2 ПЭ; 3 – 2 Карб-а / 3 ПЭ; 4 – 3 Карб-а / 4 ПЭ; (б) – ГА- α , (в) – ГА- $\alpha\beta$.

Независимо от количества слоев Карб-а и ПЭ в матрицах цисплатин высвобождался ступенчато (см. рис. 4 а), можно выделить до 6 стадий. Время полного высвобождения цисплатина для образцов 1 (1 Карб-а) и 2 (1 Карб-а / 2 ПЭ) составило 42 суток, при этом динамика высвобождения

была одинаковой и наличие двух слоев ПЭ практически не влияло на высвобождение. Для образца 3 (2 Карб-а / 3 ПЭ) наблюдалось наибольшее время высвобождения цисплатина, 44 суток, что может быть связано с наибольшим количеством введенного цисплатина и оптимальным количеством ПЭ в матрице по отношению к Карб-а. Ступенчатое высвобождение цисплатина может быть связано с диффузионными процессами переноса препарата из объема образца к его поверхности и ограничением диффузионных потоков слоями ПЭ. Наименьшее время высвобождения наблюдалось для образца 4 (3 Карб-а / 4 ПЭ) – 34 суток. Масса введенного цисплатина определенная взвешиванием, и количество высвободившегося цисплатина, определенное спектрофотометрически (см. Таблицу 1), отличаются за счет длительного эксперимента по высвобождению цисплатина, в результате чего частично осыпались матрицы Карб-а в растворе 0,9% *NaCl*.

Процесс высвобождения цисплатина из образцов, пропитанных смесями ГА / цисплатин (см. Таблицу 2), после 2-5 суток происходил равномерно со слабо выраженными стадиями.

Таблица 2. Характеристика матриц до и после введения смесей ГА / цисплатин

№	Состав образца, слои (кол-во)		Объем образца, см ³	Время высвобождения, сутки	Кол-во высвободившегося цисплатина, мг
	Карб-а	ПЭ			
ГА- α / цисплатин					
1	1	–	0,3	56	0,57
2	1	2	0,3	50	0,42
3	2	3	0,6	58	2,82
4	3	4	0,9	58	5,64
ГА- $\alpha\beta$ / цисплатин					
1	1	–	0,3	58	0,67
2	1	2	0,3	50	0,44
3	2	3	0,6	58	6,16
4	3	4	0,9	58	2,27

Образцы 1 и 2 в смеси с ГА- α / ГА- $\alpha\beta$ имеют одинаковый профиль высвобождения (см. рис. 4 б, в) с высоким выходом цисплатина в первые 2-3 суток и поддержанием одинаковой концентрации высвобождающегося препарата в течение продолжительного времени 50-58 суток. В образце 3 с ГА- α (см. рис. 4 б) высвобождение имеет слабо выраженный ступенчатый характер до 13-15 суток. В образце 3 с ГА- $\alpha\beta$ (см. рис. 4 в) кривая высвобождения имеет вид, близкий к логарифмической функции времени. Для образца 4 с ГА- α (см. рис. 4 б) наблюдается ступенчатое высвобождение цисплатина до 8 суток с дальнейшим плавным переходом

в стабильный диапазон концентрации, а для образца на основе ГА- $\alpha\beta$ (см. рис. 4 в) выявлен высокий выход препарата в первые 2 суток с переходом на плато до 58 суток.

Выявлено, что соотношение слоев Карб-а и ПЭ в биоинертной матрице определяет объемную концентрацию вводимого цисплатина и процесс его высвобождения. Наибольшая объемная концентрация цисплатина наблюдается для соотношения 1 Карб-а / 2 ПЭ, а наибольшее время высвобождения (44 суток) – для соотношения 2 Карб-а / 3 ПЭ.

Насыщение биоинертных матриц смесью цисплатина с ГА, содержащим α -/ β -ТКФ, изменяют динамику его высвобождения, что может быть обусловлено как связыванием цисплатина с кальцийфосфатами так и особенностями многослойной структуры матрицы, ограничивающей диффузионные процессы, за счет чего увеличивается время высвобождения препарата на 14-16 сутки.

4. Заключение

Получены биоинертные матрицы на основе Карб-а и ПЭ, насыщенные цисплатином и его смесями с ГА. Изменение соотношения ПЭ и Карб-а влияет на объемную концентрацию введенного цисплатина в матрицах и продолжительность его высвобождения. Введение в матрицы смесей ГА / цисплатин замедляет высвобождение препарата за счет различных типов взаимодействия кальцийфосфатов с цисплатином и его аквакомплексами. Равномерное высвобождение препарата характерно для смеси с высоким содержанием фаз α -/ β -ТКФ в ГА, что обусловлено сорбцией цисплатина. Высвобождение цисплатина из биоинертных матриц состава 2 Карб-а / 3 ПЭ происходит в течение 44 суток, при этом в сочетании с ГА время высвобождения увеличивается на 14 сутки.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия» по заданию 2.1.04.7 на 2021-2025 гг. и гранта НАН Беларуси № 2024-27-144.

Библиографический список

1. **Furue, H.** Chemotherapy cancer treatment during the past sixty years / H. Furue // Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy. – 2003. – V. 30. – I. 10. – P. 1404-1411.
2. **Hryniuk, W.M.** Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer / W.M. Hryniuk, A. Figueredo, M. Goodyear // Seminars in Oncology. – 1987. – V. 14. – I. 4. – Suppl. 4. – P. 3-11.
3. **Undevia, S.D.** Pharmacokinetic variability of anticancer agents / S.D. Undevia, G. Gomez-Abuin, M.J. Ratain // Nature Reviews Cancer. – 2005. – V. 5. – I. 6. – P. 447-458. DOI: 10.1038/nrc1629.
4. **Veselov, V.V.** Targeted delivery methods for anticancer drugs / V.V. Veselov, A.E. Nosyrev, L. Jicsinszky et al. // Cancers (Basel). – 2022. – V. 14. – I. 3. – Art. № 622. – 28 p. DOI: 10.3390/cancers14030622.
5. **Dasari, S.** Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action / S. Dasari, P.B. Tchounwou // European Journal of Pharmacology. – 2014. – V. 740. – P. 364-378. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
6. **Крутько, В.К.** Формирование биомиметического апатита на кальцийфосфатной пенокерамике в

- стандартном и бескарбонатном модельных растворах / В.К. Крутько, Л.Ю. Маслова, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. – 2023. – Вып. 15. – С. 982-991. DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.982.
7. **Olton, D.** Nanostructured calcium phosphates (NanoCaPs) for non-viral gene delivery: influence of the synthesis parameters on transfection efficiency / D. Olton, J. Li, M.E. Wilson et al. // *Biomaterials*. – 2007. – V. 28. – I. 6. – P. 1267-1279. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.10.026.
8. **Крутько, В.К.** Композиты на основе кальцийфосфатной пенокерамики и геля гидроксиапатита / В.К. Крутько, Л.Ю. Маслова, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. – 2022. – Вып. 14. – С. 791-799. DOI: 10.26456/pcascnn/2022.14.791.
9. **Fujisaki, J.** Osteotropic drug delivery system (ODDS) based on bisphosphonic prodrug. V. Biological disposition and targeting characteristics of osteotropic estradiol / J. Fujisaki, Y. Tokunaga, T. Takahashi et al. // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 1997. – V. 20. – I. 11. – P. 1183-1187. DOI: 10.1248/bpb.20.1183.
10. **Miguel, de L.** Osteotropic polypeptide nanoparticles with dual hydroxyapatite binding properties and controlled cisplatin delivery / L. de Miguel, I. Popa, M. Noiray et al. // *Pharmaceutical Research*. – 2015. – V. 32. – I. 5. – P. 1794-1803. DOI: 10.1007/s11095-014-1576-z.
11. **Lai, Y.-L.** Electrochemical deposition of cisplatin on pure magnesium / Y.-L. Lai, C.-C. Lin, S.-R. Hsu, S.-K. Yen // *Journal of The Electrochemical Society*. – 2018. – V. 165. – № 5. – P. D196-D205. DOI: 10.1149/2.0501805jes.
12. **Saber-Samandari, S.** The effective role of hydroxyapatite based composites in anticancer drug delivery systems / S. Saber-Samandari, N. Nezafati, S. Saber-Samandari // *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. – 2016. – V. 33. – I. 1. – P. 41-75. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v33.i1.30.
13. **Benedetti, M.** Adsorption of the cis-[Pt(NH₃)₂(P₂O₇)]⁽²⁻⁾ (phosphaplatin) on hydroxyapatite nanocrystals as a smart way to selectively release activated cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (cisplatin) in tumor tissues / M. Benedetti, F. De Castro, A. Romano et al. // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2016. – V. 157. – P. 73-79. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.01.019.
14. **Marcato, P.D.** Cisplatin properties in a nanobiotechnological approach to cancer: a mini-review / P.D. Marcato, W.J. Fávaro, N. Durán // *Current Cancer Drug Targets*. – 2014. – V. 14. – I. 5. – P. 458-476. DOI: 10.2174/1568009614666140508154020.
15. **Gao, L.** The improved antitumor efficacy of continuous intratumoral chemotherapy with cisplatin-loaded implants for the treatment of sarcoma 180 tumor-bearing mice / L. Gao, S. Cai, A. Cai et al. // *Drug Delivery*. – 2019. – V. 26. – I. 1. – P. 208-215. DOI: 10.1080/10717544.2019.1574938.
16. **Shikanov, A.** Cisplatin tumor biodistribution and efficacy after intratumoral injection of a biodegradable extended release implant / A. Shikanov, S. Shikanov, B. Vaisman et al. // *Chemotherapy Research and Practice*. – 2011. – V. 2011. – I. 1. – Art. № 175054. – 9 p. DOI: 10.1155/2011/175054.
17. **Пат. 21881 Республика Беларусь, МПК А 61L 27/40.** Углеволоконистый композиционный материал для устранения дефектов мягких тканей / Дубкова В.А.; заявитель и патентообладатель Дубкова В.А. – заявл. 18.11.14; опубл. 30.04.18. – 9 с.
18. **Крутько, В.К.** Кальцийфосфатная пенокерамика, полученная обжигом порошковой смеси гидроксиапатит–монокальцийфосфат моногидрат / В.К. Крутько, Л.Ю. Маслова, О.Н. Мусская и др. // *Стекло и керамика*. – 2021. – Вып. 12. – С. 15-21.
19. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). (Release, 2016). – Режим доступа: [www.url: https://www.icdd.com/pdf-2](http://www.icdd.com/pdf-2). – 01.07.2024.
20. **Barroug, A.** Interactions of cisplatin with calcium phosphate nanoparticles: *in vitro* controlled adsorption and release / A. Barroug, L.T. Kuhn, L.C. Gerstenfeld, M.J. Glimcher // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2004. – V. 22. – I. 4. – P. 703-708. DOI: 10.1016/j.orthres.2003.10.016.
21. **Barroug, A.** Hydroxyapatite crystals as a local delivery system for cisplatin: adsorption and release of cisplatin *in vitro* / A. Barroug, M.J. Glimcher // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2002. – V. 20. – I. 2. – P. 274-280. DOI: 10.1016/S0736-0266(01)00105-X.

References

1. Furue H. Chemotherapy cancer treatment during the past sixty years, *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, 2003, vol. 30, issue 10, pp. 1404-1411.
2. Hryniuk W.M., Figueredo A., Figueredo M., Goodyear M. Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer, *Seminars in Oncology*, 1987, vol. 14, issue 4, supplement 4, pp. 3-11.
3. Undevia S.D., Gomez-Abuin G., Ratain M.J. Pharmacokinetic variability of anticancer agents, *Nature*

- Reviews Cancer*, 2005, vol. 5, issue 6, pp. 447-458. DOI: 10.1038/nrc1629.
4. Veselov V.V., Nosyrev A.E., Jicsinszky L. et al. Targeted delivery methods for anticancer drugs, *Cancers (Basel)*, 2022, vol. 14, issue 3, art. no. 622, 28 p. DOI: 10.3390/cancers14030622.
5. Dasari S., Tchounwou P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action, *European Journal of Pharmacology*, 2014, vol. 740, pp. 364-378. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
6. Krut'ko V.K., Maslova L.Yu., Musskaya O.N., Kulak A.I. Formirovanie biomimeticheskogo apatita na kal'tsijfosfatnoj penokeramike v standartnom i beskarbonatnom model'nykh rastvorakh [Formation of biomimetic apatite on calcium phosphate foam ceramics in standard and carbonate-free model solutions], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials]*, 2022, issue 15, pp. 982-991. DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.982. (In Russian).
7. Olton D., Li G., Wilson M.E. et al. Nanostructured calcium phosphates (NanoCaPs) for non-viral gene delivery: influence of the synthesis parameters on transfection efficiency, *Biomaterials*, 2007, vol. 28, issue. 6, pp. 1267-1279. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.10.026.
8. Krut'ko V.K., Maslova L.Yu., Musskaya O.N., Kulak A.I. Kompozity na osnove kal'tsijfosfatnoj penokeramiki i gelya gidroksiapatita [Composites based on calcium phosphate foam ceramic and hydroxyapatite gel], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials]*, 2022, issue 14, pp. 791-799. DOI: 10.26456/pcascnn/2022.14.791. (In Russian).
9. Fujisaki J., Tokunaga Y., Takahashi T. et al. Osteotropic drug delivery system (ODDS) based on bisphosphonic prodrug. V. Biological disposition and targeting characteristics of osteotropic estradiol, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1997, vol. 20, issue 11, pp. 1183-1187. DOI: 10.1248/bpb.20.1183.
10. Miguel de L., Popa I., Noiray M. et al. Osteotropic polypeptide nanoparticles with dual hydroxyapatite binding properties and controlled cisplatin delivery, *Pharmaceutical Research*, 2015, vol. 32, issue 5, pp. 1794-1803. DOI: 10.1007/s11095-014-1576-z.
11. Lai Y.-L., Lin C.-C., Hsu S.-R., Yen S.-K. Electrochemical deposition of cisplatin on pure magnesium, *Journal of The Electrochemical Society*, 2018, vol. 165, no. 5, pp. D196-D205. DOI: 10.1149/2.0501805jes.
12. Saber-Samandari S., Nezafati N., Saber-Samandari S. The effective role of hydroxyapatite based composites in anticancer drug delivery, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2016, vol. 33, issue 1, pp. 41-75. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v33.i1.30.
13. Benedetti M., Castro De F., Romano A. et al. Adsorption of the cis-[Pt(NH₃)₂(P₂O₇)]⁽²⁻⁾ (phosphaplatin) on hydroxyapatite nanocrystals as a smart way to selectively release activated cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (cisplatin) in tumor tissues, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2016, vol. 157, pp. 73-79. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.01.019.
14. Marcato P.D., Fávaro W.J., Durán N. Cisplatin properties in a nanobiotechnological approach to cancer: a mini-review, *Current Cancer Drug Targets*, 2014, vol. 14, issue 5, pp. 458-476. DOI: 10.2174/1568009614666140508154020.
15. Gao L., Cai S., Cai A. et al. The improved antitumor efficacy of continuous intratumoral chemotherapy with cisplatin-loaded implants for the treatment of sarcoma 180 tumor-bearing mice, *Drug Delivery*, 2019, vol. 26, issue 1, pp. 208-215. DOI: 10.1080/10717544.2019.1574938.
16. Shikanov A., Shikanov S., Vaisman B. et al. Cisplatin tumor biodistribution and efficacy after intratumoral injection of a biodegradable extended release implant, *Chemotherapy Research and Practice*, 2011, vol. 2011, issue 1, art. no. 175054, 9 p. DOI: 10.1155/2011/175054.
17. Dubkova V.A. Uglevoloknistyi kompozitsionnyi material dlya ustraneniya defektov myagkikh tkanei [Carbon fiber composite material to eliminate soft tissue defects]. Patent RB, no 21881, 2018.
18. Krut'ko V.K., Maslova L.Yu., Musskaya O.N. et al. Calcium phosphate ceramic foam obtained by firing a hydroxyapatite–monocalcium phosphate monohydrate powder mixture, *Glass and Ceramics*, 2022, vol. 78, issue 11, pp. 476-480. DOI: 10.1007/s10717-022-00435-y.
19. Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF-2 (Set 1-47). (Release, 2016). Available at: www.url:https://www.icdd.com/pdf-2 (accessed 01.07.2024).
20. Barroug A., Kuhn L.T., Gerstenfeld L.C., Glimcher M.J. Interactions of cisplatin with calcium phosphate nanoparticles: *in vitro* controlled adsorption and release, *Journal of Orthopaedic Research*, 2004, vol. 22, issue 4, pp. 703-708. DOI: 10.1016/j.jorthres.2003.10.016.
21. Barroug A., Glimcher M.J. Hydroxyapatite crystals as a local delivery system for cisplatin: adsorption and release of cisplatin *in vitro*, *Journal of Orthopaedic Research*, 2002, vol. 20, issue 2, pp. 274-280. DOI: 10.1016/S0736-0266(01)00105-X.

Release of cisplatin from bioinert templates in mixture with hydroxyapatite

V.K. Krut'ko¹, L.Yu. Maslova¹, V.A. Suchok², O.N. Musskaya¹, A.I. Kulak¹

¹*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus*

²*Research and Manufacturing Limited Liability Company «Medbiotech», Minsk, Belarus*

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.922

Abstract: The dynamics of cisplatin release and its mixture with hydroxyapatite from bioinert templates based on carbon felt and polyethylene were studied. Changing the polyethylene and carbon felt layer ratio in the templates influenced the volumetric concentration of cisplatin and the duration of its release. The diffusion of cisplatin from the samples was limited by the number of polyethylene layers. After crystallization at 800°C, the phase composition of hydroxyapatite- α is 65% hydroxyapatite and 35% α -tricalcium phosphate, and hydroxyapatite- $\alpha\beta$ consists of 50% hydroxyapatite, 35% α - and 15% β -tricalcium phosphate. Long-term (44 days) release was observed in templates with 2-3 layers of carbon felt and 3-4 layers of polyethylene, and it was slowed when using mixtures with hydroxyapatite (58 days). The appending of hydroxyapatite/cisplatin mixtures into the template with varying amounts of hydroxyapatite phases and α -/ β -tricalcium phosphates slowed the release of cisplatin by 14 days, totaling 58 days, due to the sorption and/or binding of cisplatin to calcium phosphates.

Keywords: cisplatin, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, carbon felt, bioinert template, release.

Крутько Валентина Константиновна – к.х.н., доцент, заведующий лабораторией фотохимии и электрохимии ГНУ «Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси»

Маслова Любовь Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории фотохимии и электрохимии ГНУ «Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси»

Сучек Валерия Александровна – химик-технолог лаборатории по разработке и запуску композиционных материалов НП ООО «Медбиотех»

Мусская Ольга Николаевна – к.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории фотохимии и электрохимии ГНУ «Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси»

Кулак Анатолий Иосифович – академик НАН Беларуси, д.х.н., профессор, директор ГНУ «Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси»

Valentina K. Krut'ko – Ph. D., Assistant Professor, Head of the Laboratory of Photochemistry and Electrochemistry, Institute of General and Inorganic Chemistry of the NAS of Belarus

Lyubov Yu. Maslova – Junior Researcher, Photochemistry and Electrochemistry Laboratory, Institute of General and Inorganic Chemistry of the NAS of Belarus

Valeryia A. Suchok – Chemical Engineer, Composites Research and Manufacturing Laboratory, Limited Liability Company «Medbiotech»

Olga N. Musskaya – Ph. D., Assistant Professor, Leading Researcher, Photochemistry and Electrochemistry Laboratory, Institute of General and Inorganic Chemistry of the NAS of Belarus

Anatoly I. Kulak – Academician, D. Sc., Professor, Director of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the NAS of Belarus

Поступила в редакцию/received: 11.08.2024; после рецензирования/revised: 29.08.2024; принята/accepted 02.09.2024.