

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ნინო კუბლაშვილი

ბიოდეგრადირებადი პოლიმერისა და 5-ფთორურაცილის
საფუძველზე მიღებული ბიოკომპოზიტური პრეპარატის კვლევა

სადოქტორო პროგრამა- ქიმიური და ბიოლოგიური ინჟინერია
შიფრი- 0410

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი 2016 წელი

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის ქიმიური და ბიოლოგიური ტექნოლოგიების დეპარტამენტში; საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიისა და ბიოინჟინერიის კვლევით ცენტრში

ხელმძღვანელები: პროფ. რამაზ ქაცარავა

პროფ. ნაზიბროლა კუციავა

რეცენზენტები: -----

დაცვა შედგება ----- წლის "-----" -----, ----- საათზე

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოს სხდომაზე, მე-2 კორპუსი, კომპიუტერული ცენტრის სასემინარო დარბაზში. მისამართი: 0175, თბილისი, კოსტავას 69.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება სტუ-ს ბიბლიოთეკაში, ხოლო ავტორეფერატის - ფაკულტეტის ვებ-გვერდზე

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი -----

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალობა: კანის ონკოლოგიური დაავადებები მსოფლიოში ყველაზე გავრცელებულ დაავადებებად ითვლება. ბოლო სტატისტიკური მონაცემებით, საქართველოშიც საგრძნობლად გახშირდა აღნიშნული ტიპის დაავადებები.

კანის კიბო კიდევ ერთი დადასტურებაა, რომ აღნიშნული დაავადების განვითარების განმსაზღვრელი ფაქტორი ადამიანებში არის აგრესიული გარემო ფაქტორები. როგორც ერთგვარი გარემოსაგან დამცავი ჯავშანი, კანის საფარველი პირველი რეაგირებს გარემოს არაკომფორტულ გავლენაზე და ანთებითი და სკლეროზული პროცესების მეშვეობით ამცირებს ორგანიზმზე შესაძლო უარყოფით ეფექტებს.

როდესაც ორგანიზმში თავდაცვის ერთ-ერთი მიმართულებით ამოწურულია მაკომპენსირებელი მექანიზმების ბაზა, იწყება სიმსივნური უჯრედების არაკონტროლირებადი და ყოვლისმომცველი ზრდა. ხდება ნორმალური ქსოვილების გადაგვარება, იზრდება სიმსივნური უჯრედების გაფართოებისა და მიმდებარე ორგანოების განადგურების ტენდენცია. ყოველივე ამის გამო ძალზე აქტუალური გახდა ამ დაავადების პრეკლინიკური ფორმების მკურნალობის საკითხები.

თემის აქტუალობა დაკავშირებულია ისეთ პრობლემებთან, როგორცაა:

1. მკურნალობის მეთოდების მწირი არჩევანი;
2. სწორად შერჩეული თერაპია;
3. პაციენტისათვის მოხერხებული სამკურნალო ფორმის შემუშავება;
4. სისტემური ქიმიოთერაპიის დროს მთელ ორგანიზმზე პრეპარატების ტოქსიკური ზემოქმედებისგან დაცვა.

კანის კიბოს მკურნალობის ტაქტიკა დამოკიდებულია ავადმყოფის ასაკზე, მის საერთო მდგომარეობასა და კიბოს კლინიკურ სტადიაზე. მკურნალობის მეთოდები არის როგორც ქირურგიული, ასევე ქიმიოთერაპიული.

ქიმიოთერაპია არის სიმსივნეების მკურნალობის ერთ-ერთი ეფექტური მეთოდი, რომლის არსია ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობა ქიმიური ნივთიერებებით. ქიმიოთერაპიული პრეპარატების დანიშნულებაა გაანადგუროს სწრაფად მზარდი ავთვისებიანი უჯრედები.

ქიმიურ პრეპარატებს ახასიათებთ როგორც დადებითი ეფექტი, ასევე უარყოფითი გვერდითი მოვლენები. ეს პრეპარატები იწვევენ ორგანიზმის იმუნური ძალების დაქვეითებას, მოქმედებენ ჰემოპოეზზე, აქვთ ჰეპატო, ნეირო და უროტოქსიური მოქმედებები. აღნიშნული არასასურველი მოვლენები მკვეთრადაა გამოხატული ქიმიოთერაპიული პრეპარატების სისტემური მიწოდების შემთხვევაში. ამიტომ ქიმიოთერაპიული მკურნალობის გაცილებით პროგრესული მეთოდს წარმოადგენს მათი ლოკალური მიწოდება. ამ მიდგომის უპირატესობა მდგომარეობს ანტისიმსივნური წამლის უკიდურესად მაღალ კონცენტრაციაში სიმსივნის ლოკალიზაციის ადგილში და შესაბამის ეფექტურობაში, დაბალი ინტეგრალური რაოდენობის ფონზე. ეს კი მკვეთრად აქვეითებს არასასურველ გვერდით მოვლენებს, დაკავშირებულს ქიმიოთერაპიული პრეპარატების ძლიერ ტოქსიკურობასთან.

სამკურნალო პრეპარატების ლოკალური მიწოდების ერთ-ერთი გავრცელებული მეთოდია მათი ჩართვა - დეპონირება სხვადასხვა მატრიქსში (შემკვრელებში, წამლის შემდგომი უწყვეტი და კონტროლირებადი გამოთავისუფლებით. მატრიქსის როლი მხოლოდ წამლის დეპონირებით არ შემოიფარგლება - ისინი იცავენ წამლებს და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებს (მაგალითად, ფერმენტებს) სხვადასხვა ფაქტორის ზემოქმედებისა და ინაქტივაციისაგან. მატრიქსების სახით იყენებენ სხვადასხვა ბუნებრივ და სინთეზურ ნაერთებს: ალბუმინს, ანტისხეულებს, ლექტინებს, გლიკოპროტეინებს, დნმ-ს, დექსტრანებს, ერითროციტებს, ლიმფური უჯრედებს, ხელოვნურ უჯრედებს, ლიპოსომებსა და სხვ. ჩამოთვლილი მატარებლების

უმეტესობას ახასიათებს მაღალი ფასი და დაბალი ხელმისაწვდომობა, და რაც მთავარია, მაღალი იმუნოგენურობა.

ამიტომ წამლების უწყვეტი და კონტროლირებადი გამოყოფის სისტემების კონსტრუირებისათვის მატრიქსის სახით უპირატესობას ანიჭებენ ნაკლებად იმუნოგენურ სინთეზურ პოლიმერებს, განსაკუთრებით კი ბიოდეგრადირებად (ორგანიზმში დაშლად) პოლიმერებს. პერსპექტულია პოლიმერები, რომლების ექვემდებარება ბიოდეგრადაციას ეროზიული (ზედაპირული დაშლის) მექანიზმითა და მუდმივი, რეგულირებადი სიჩქარით. ეროზიის რეგულირებადი სიჩქარე უადრესად მნიშვნელოვანია, ვინაიდან იგი განსაზღვრავს (სხვაგვარად - „აკონტროლებს“) წამლის გამოყოფის სიჩქარესა და კონცენტრაციას მიმდებარე ქსოვილებში. მნიშვნელოვანია ასევე, რომ პოლიმერული მატრიქსი იყოს საკმაოდ ჰიდროფობური, რათა გამოირიცხოს ნაკეთობიდან წამლის არაკონტროლირებადი გამორეცხვა (დიფუზია).

მედიცინაში ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების გამოყენების მნიშვნელოვან მალიმიტირებელ ფაქტორს წარმოადგენს მათი დაშლის პროდუქტების შესაძლო ტოქსიკურობა. აღნიშნულის გათვალისწინებით, უკანასკნელი წლების კვლევები ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების სინთეზის სფეროში ფოკუსირებულია ისეთ მაკრომოლეკულურ სისტემებზე, რომელებიც აგებულია ბუნებრივი წარმოშობის (ფიზიოლოგიური) და არატოქსიკური „საშენი ბლოკებისაგან“.

ასეთი პოლიმერები ორგანიზმში დაშლის შედეგად გამოყოფენ არათუ უვნებელ, არატოქსიკურ ნაერთებს, არამედ ნაერთებს, რომლებიც შეიძლება ასიმილირებულ იქნეს ორგანიზმის მიერ (მეტაბოლურ გზებში ჩართვით) და ამგვარად აქტიურ მონაწილეობას მიიღებენ ქსოვილების აღდგენით, რეგენერაციულ პროცესებში.

სამუშაოს მიზანი: მიზანს წარმოადგენდა ფართოდ გავრცელებული ციტოსტატიკური პრეპარატ 5-ფთორურაცილის ლოკალური მიწოდების ფორმის შემუშავება, დახასიათება, ბიოუსაფრთხოების შესწავლა და შეზღუდული კლინიკური გამოყენება კანის კიბოს მკურნალობისათვის.

ლოკალური მიწოდების ფორმის შესაქმნელად მატრიქსის სახით შევარჩიეთ სინთეზური ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდი, რომელიც შედება ამინომჟავა L-ფენილალანინის, სებაცინის მჟავასა და 1,6-ჰექსანდიოლისაგან. აღნიშნული კომპონენტებისგანაა შემდგარი პოლიესტერამიდი, რომელიც რეგისტრირებულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტროს სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტოში (სამკურნალო საშუალებების სარეგისტრაციო მოწმობა № 003999, 24.XI.2010). 5-ფთორურაცილის პოლიმერული ფორმის შესაქმნელად, კვლევის გეგმაში შედიოდა აღნიშნული პოლიმერის სინთეზი, მასში 5-ფთორურაცილის დეპონირება, მიღებული პოლიმერული პრეპარატის ფიზიკურ-ქიმიური შესწავლა, მისი ბიოუსაფრთხოების კვლევა ექსპერიმენტულ ცხოველებზე და ბოლოს პრეპარატის გამოცდა შეზღუდული რაოდენობის პაციენტებზე.

მიზნად დავისახეთ შეგვექმნა პოლიმერულ მატრიქსში დეპონირებული წამალი - პოლიმერის და 5-ფთორურაცილის მყარი ხსნარი, რომელიც მიიღება პოლიმერისა და წამლის (ორგანულ გამხსნელში) ხსნარების შერევითა და გამხსნელის აორთქლებით. აღნიშნული მიდგომის შემუშავებისას ვითვალისწინებდით, რომ ალტერნატიული მიდგომა, რომელიც მდგომარეობს ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის (წამლის) პოლიმერ-მატარებალთან კოვალენტურ შეკავშირებაში, წარმოადგენს რთულ, მრავალსაფეხურიან და ძვირადღირებულ პროცესს, რომელიც ნაკლებად პერსპექტულია პრაქტიკაში დასაწერად. გავითვალისწინეთ აგრეთვე ის გარემოებაც, რომ კოვალენტურად მიერთებული აქტიური საწყისის გამოთავისუფლება ყოველთვის არ ხდება პო-

ლიმერ-მატარებელთან კავშირის გაწყვეტის ხარჯზე, ხშირად გამოთავისუფლებული ნივთიერება კოვალენტურად დაკავშირებული რჩება პოლიმერული ჯაჭვის ფრაგმენტაციის პროდუქტთან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ბევრი არასასურველი ეფექტი, მათ შორის პრეპარატის აქტივობის დაკარგვა ან თვისებების შეცვლა.

უკანასკნელ წლებში უპირატესობა ენიჭება ე.წ. „წებვად“ ჯგუფებს, სადაც მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედება ხორციელდება არა კოვალენტური კავშირით, არამედ სხვა, სუსტი მოლეკულათშორისი ძალების, მაგალითად, ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ხარჯზე. შესაბამისად, ჩვენი კვლევის ერთ-ერთი მიზანია ჰიდროფობური პოლიმერ-მატარებლის სინთეზი და მისი გამოყენებას წამლის მიმწოდებელი სისტემის კონსტრუირებისთვის, კერძოდ მისი დატვირთვა ანტიკანცეროგენული თვისებების მქონე პრეპარატ 5-ფტორურაცილით და შესაბამისი გამოკვლევების შემდეგ შეზღუდული გამოცდა პრაქტიკაში.

მეცნიერული სიახლე: სიმსივნეების ქიმიოთერაპიული მკურნალობის პროგრესულ და ეფექტურ მეთოდთა დღეს სამართლიანად ითვლება პრეპარატების ლოკალურ მიწოდება. ეს მეთოდი უკვე დანერგილია პრაქტიკაში, მაგალითად, ტვინის კიბოს სამკურნალო პრეპარატ „გლიადელის“ (Gliadel[®]) სახით, რომელიც შემუშავებულია აშშ-ში. ლოკალური მიწოდების მეთოდის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ კარცეროსტატიკური პრეპარატი მოთავსებულია (დეპონირებულია) ბიოდეგრადირებად პოლიმერულ მატრიქსში (ასეთ სისტემას პოლიმერულ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატს უწოდებენ). ჩვენს მიერ მიღებული ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატი წარმოადგენს ბიოდეგრადირებად, ჰიდროფობურ (რათა დაითრგუნოს წამლის მატრიქსიდან გამორეცხვა დიფუზიის მეშვეობით) პოლიმერულ მატრიქსში დეპონირებულ ანტისიმსივნურ ანტიბიოტიკ 5-ფტორურაცილს. ბიოკომპოზიტური პრეპარატი შევქმენით კანის სიმსივნეების ლოკალური თერაპიის მიზნით.

ნაშრომის სტრუქტურა: ნაშრომი მოიცავს 122 ნაბეჭდ გვერდს, შესავალს, ლიტერატურის მიმოხილვას, შესრულებული სამუშაოს განსჯას, ექსპერიმენტულ ნაწილს, დასკვნებს, ციტირებული ლიტერატურის ნუსხას - 123, ნახაზს -6, ცხრილს -2, სქემას -9, სურათს - 8.

ნაშრომის ლიტერატურის მიმოხილვაში შეკრებილი და გაანალიზებულია ჩვენს კვლევამდე არსებული სამუშაოები, რომლებიც ეხება საკვლევ თემატიკას.

ავტორის პირადი წვლილი: სადისერტაციო ნაშრომში პოლიმერის სინთეზი და დახასიათება, ბიოკომპოზიტის მიღება, კალორიმეტრული დახასიათება და წამლის (5-ფთორურაცილი) გამოყოფის კინეტიკის კვლევა ჩატარებულია პირადად ავტორის მიერ.

კვლევის ეს ნაწილი ჩატარებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიისა და ბიოინჟინერიის კვლევით ცენტრში. წინაკლინიკური გამოცდები ჩატარებულია სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში ავტორის აქტიური მონაწილეობით. შეზღუდული კლინიკური გამოცდები ჩატარებულია კლინიკაში შპს „საროველი“ (ქ. ქუთაისი).

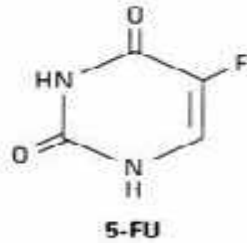
სამუშაოს აპრობაცია: დისერტაციის ძირითადი შედეგები აპრობირებულია სამედიცინო-სამეცნიერო კონფერენციაზე:

- ფარმაცევტული მეცნიერების მე-3 საერთაშორისო კონფერენცია, თბილისი, 29-31 მაისი, 2015 წელი; გვ. 52.

კვლევის ობიექტები და მეთოდები: კვლევის ძირითად ობიექტს წარმოადგენდა ლოკალური მიწოდების პოლიმერული, ქიმიოთეპარიული, ბიოკომპოზიტური პრეპარატის (დროებითი სახელწოდებით „ფთოროკოლი“) გამოყენება კანის მკურნალობის თერაპიაში.

ჩვენს მიერ შექმნილ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატ ფთოროკოლში აქტიურ საწყისად გამოვიყენეთ სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატი 5-

ფთორურაცილი, რომელიც განეკუთვნება მაალკილირებელი ტიპის პრეპარატებს



ნახ.1. 5-ფთორურაცილის სტრუქტურა

5-ფთორურაცილი წარმოადგენს პრეპარატს ანტიმეტაბოლიტების, პირიმიდინის ანტაგონისტების ჯგუფიდან. იგი აინჰიბირებს უჯრედების დაყოფის პროცესს დნმ-ის სინთეზის ბლოკირების ხარჯზე - თრგუნავს ფერმენტს თიმიდილატსინთეტაზას და იწვევს არასრულყოფილი რნმ-ის სინთეზს. შესაბამისად, 5-ფთორურაცილის სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედების მექანიზმი დაკავშირებულია დნმ-ის სინთეზის დათრგუნვასთან სიმსივნურ უჯრედებში.

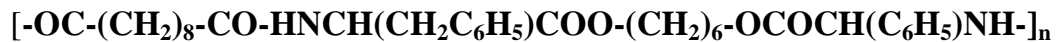
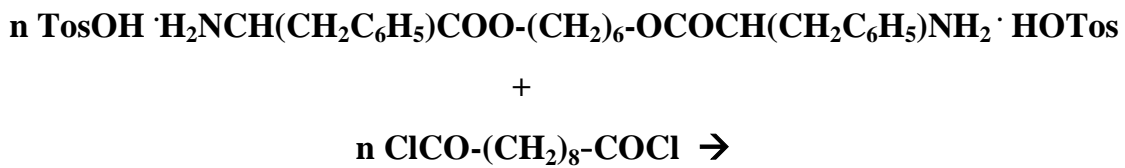
5-ფთორურაცილის სისტემური ადმინისტრირებისას შეიმჩნევა მრავალი გვერდითი მოვლენა. ამ არასასურველი გვერდითი მოვლენების მინიმალიზაციისათვის აქტუალურია პოლიმერულ მატრიქსში დეპონირებული, ლოკალური მიწოდების ბიოკომპოზიტური პრეპარატის შექმნა და პრაქტიკაში დანერგვა. პოლიმერულ მატრიქსად გამოყენებისათვის არჩევანი შევაჩერეთ ბუნებრივი წარმოშობის ამინომჟავასგან მიღებულ ბიოდეგრადირებად პოლიესტერამიდზე. ამ კლასის ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, მათი მაღალი ბიოშეთავსებადობის გამო, სულ უფრო და უფრო პოპულარული ხდება წამლის მიწოდების სისტემების შესაქმნელად. კონკრეტულად, პოლიმერული მატრიქსის სახით ჩვენ გამოვიყენეთ სამედიცინი საქმიანობის

სახელმწიფო რეგულირების სააგენტოს მიერ აპრობირებული ბიოდეგრადირებადი და ბიოშეთავსებადი პოლიესტერამიდი, რომლის შემადგენლობაში შედის ამინომჟავა L-ფენილალანინი, ადიპინის მჟავა და 1,6-ჰექსანდიოლი. აღნიშნულ პოლიესტერამიდი ჭრილობაზე (კანზე) თხელი აფსკის სახით დატანისას აჩქარებს დაზიანებული ქსოვილების რეგენარაციას და ეპითელიზაციას, არ იწვევს ალერგიულ რეაქციებს და არ ხასიათდება ტოქსიკური ზემოქმედებით ორგანიზმზე.

I. 5-ფთორურაცილის შემცველი ბიოკომპოზიტის მიღება და კვლევა

I.1. ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების სინთეზი

ბიოდეგრადირებადი პოლიმერი მიიღება ბის-(L-ფენილალანილ)-1,6-ჰექსილენდიესტერის პტოლუოლსულფომჟავას მარილის პოლიკონდენსაციით სებაცილქლორიდთან ფაზათა (მეთილენქლორიდი/წყალი) გაყოფის ზედაპირზე, ქვემოთმოყვანილი სქემა 1-ის მიხედვით:



სქემა 1. ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდის სინთეზი სებაცინის მჟავას (8), ფენილალანინის (Phe) და 1,6-ჰექსანდიოლის (6) საფუძველზე, 8-Phe-6

აღნიშნულ რეაქციაში გამოიყენება Na_2CO_3 (სოდა) გამოყოფილი მარილმჟავას (HCl) და პარა-ტოლუოლსულფომჟავას (TosOH) შესაბოჭად (გასანიტრალეზად, ანუ მჟავების აქცეპტორად).

პოლიმერის მისაღებად სარეაქციო ჭურჭელში ვათავსებთ 0,1 მოლ ბის-(L-ფენილალანილ)-1,6-ჰექსილენდიესტერის პტოლუოლსულფომჟავას მარილს (Phe-6), 0,3 მოლ ნატრიუმის კარბონატს (Na_2CO_3) და 1,5 ლ გამოხდილ წყალს, ვრთავთ სარეველას და წარმოქმნილ ნარევს ვურევთ 30-40 წთ-ის განმავლობაში. ცალკე ჭურჭელში ვამზადებთ 0,1 მოლი სებაცილიქლორიდის ხსნარს 0,6 ლ მეთილენქლორიდში (ადვილად იხსნება), რომელსაც ვუმატებთ წყლის ფაზას ინტენსიური მორევის პირობებში. სებაცილიქლორიდის ხსნარის სრული დამატების შემდეგ რეაქციას ვაგრძელებთ 15 წთ-ის განმავლობაში ინტენსიური მორევის პირობებში და წარმოქმნილ ნარევს ვაყოვნებთ ორი ფენის წარმოქმნამდე - პოლიმერის ხსნარი მეთილენქლორიდში (ქვედა ფენა) + წყალი (ზედა ფენა). წყალს (ზედა ფენას) ვაშორებთ დეკანტაციით, ხოლო პოლიმერის მასას ვაცხელებთ წყლის აბაზანაზე $\approx 90\%$ მეთილენქლორიდის მოსაშორებლად. შედეგად წარმოიქმნება პოლიმერის ძალიან ბლანტი მასა, რომელიც ვასხამთ ცხელ წყალში დარჩენილი (10%) მეთილენქლორიდის მოსაშორებლად. წყალს გადავწურავთ და მიღებული სქელი, ფისისმაგვარი მასა გადაგვაქვს ტეფლონის ჯამზე და ვაშრობთ ვაკუუმში 80°C -ზე მუდმივ წონამდე. პოლიესტერამიდის 8-Phe-6-ის გამოსავალი შეადგენს $\approx 98\%$; დაყვანილი სიბლანტე ($\eta_{\text{დაყ.}}$) = 0,46 დლ/გ (0,5%-ანი პოლიმერის ხსნარი დიმეთილფორმამიდში 25°C -ზე), მოლეკულური მასები: $M_w = 62000$, $M_n = 35000$, M_w/M_n (პოლიდისპერსულობის კოეფიციენტი) = 1,77.

I.2. 5-ფტორურაცილის (5-FU) შემცველი ბიოკომპოზიტების მიღება

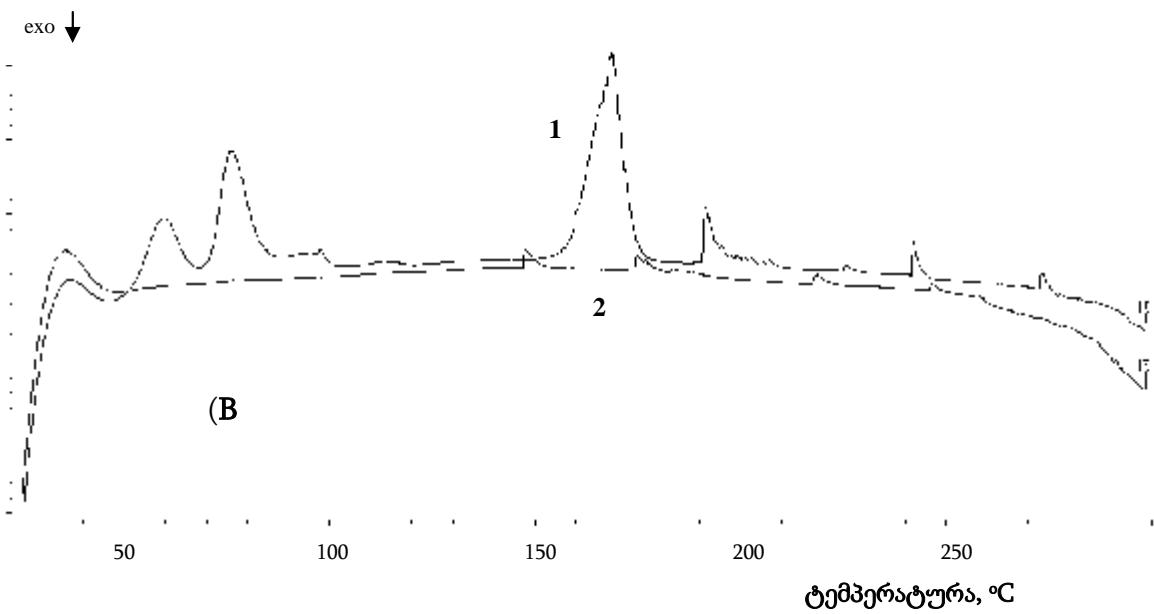
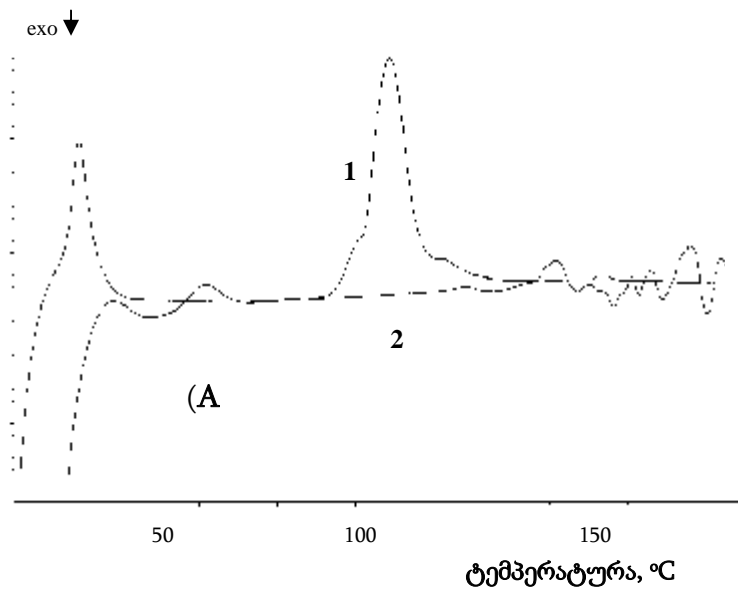
მიზნობრივ ბიოკომპოზიტს ვამზადებდით ორი შემადგენლობით: 1) პოლიმერი + 5-ფტორურაცილი; 2) პოლიმერი + 5-ფტორურაცილი + ფერმენტი (პროტეაზა) ტრიფსინი. ბიოკომპოზიტის მოსამზადებლად პოლიესტერამიდს (10 გ) მორევის პირობებში ვხსნიდით 100 მლ ამილენით სტაბილიზირებულ ქლოროფორმში ოთახის ტემპერატურაზე. მიღებულ ხსნარს ვამატებდით 1 გ 5-ფტორურაცილის ფხვნილს და მიღებულ სუსპენზიას საგულდაგულოდ ვურევდით. ფერმენტთან კომპოზიტის მისაღებად ცალკე ვამზადებდით პოლიმერ-5-ფტორურაცილის ზემოაღნიშნულ ნარევეს და ვამატებთ 50 მგ კრისტალური ტრიფსინის ფხვნილს და საგულდაგულოდ ვურევდით. 5-ფტორურაცილის შემცველი ბიოკომპოზირური ფირების დასამზადებლად მიღებულ სუსპენზიებს ვასხამთ (განსაკუთრებით სწრაფად ფერმენტშემცველი სუსპენზიის შემთხვევაში, რათა არ მოხდეს სუსპენზიის განშრევა) ტეფლონისგან დამზადებული 25 სმ x 26 სმ ზომების სკაფოლდებზე (ჯამებზე) სტერილურ პირობებში. ქლოროფორმს ვაორთქლებდით სიმშრალემდე ოთახის ტემპერატურაზე და მიღებულ ფირებს, ქლოროფორმის სრული მოშორების მიზნით, დამატებით ვაშრობდით ვაკუუმში 50 °C-ზე. ფირებს ვფუთავდით სტერილურად პოლიეთილენის პარკებში. ბიოკომპოზიტურ პრეპარატს მივანიჭეთ დროებითი სახელწოდება „ფტოროკოლი“.

ვამზადებდით ასევე „ფტოროკოლის“ სპირტხსნარს, რისთვისაც 100 გ პოლიმერს ვხსნიდით 1.0 ლიტრ 96%-იან ეთილის სპირტში და ვამატებდით 10 გ 5-ფტორურაცილის ფხვნილს და ვახდენდით მიღებული სუსპენზიის საგულდაგულო ჰომოგენიზაციას ფრიქციული ტიპის ჰომოგენიზატორში. აღნიშნული სუსპენზიის შეფრქვევისას კანის დაზიანებულ ნაწილზე, სპირტის აორთქლების შემდეგ ფირი წარმოიქმნება უშუალოდ ჭრილობაზე და მჭიდროდ ეკვრის მას.

I.3. ბიოკომპოზიტის (ფირების) შესწავლა

ბიოკომპოზიტის ფაზური აღნაგობა. ჩავატარეთ მიღებული ბიოკომპოზიტური პრეპარატის („ფთოროკოლის“) და შესაბამისი პოლიმერული მატრიქსის კალორიმეტრიული კვლევა. კვლევისათვის გამოვიყენეთ მასკანირებელი კალორიმეტრი (Natzsch: DSC 200PC). მიღებული თერმოგრამებიდან ჩანს, რომ პოლიმერს (ნახ. 2 A, პირველი სკანი) ახასიათებს მკვეთრად გამოხატული კრისტალური ფაზის ღებობა (ენდოთერმული პიკი 108°C-ზე). ამავე დროს ბიოკომპოზიტში 108 °C-ზე (ნახ. 2 B, პირველი სკანი) ენდოთერმა არ ფიქსირდება, სანაცვლოდ ჩნდება ახალი ენდოთერმა 168 °C-ზე. თუ მივიღებთ მხედველობაში, რომ თვით 5-FU-ის ღებობის ტემპერატურაა 282 °C, ენდოთერმა 108 °C-სა და 282 °C-ს შორის შუალედურ ინტერვალში (168 °C-ზე) უნდა მივაწეროთ პოლიმერისა და 5-FU-ის (სავარაუდოდ კრისტალურ) კომპლექსს.

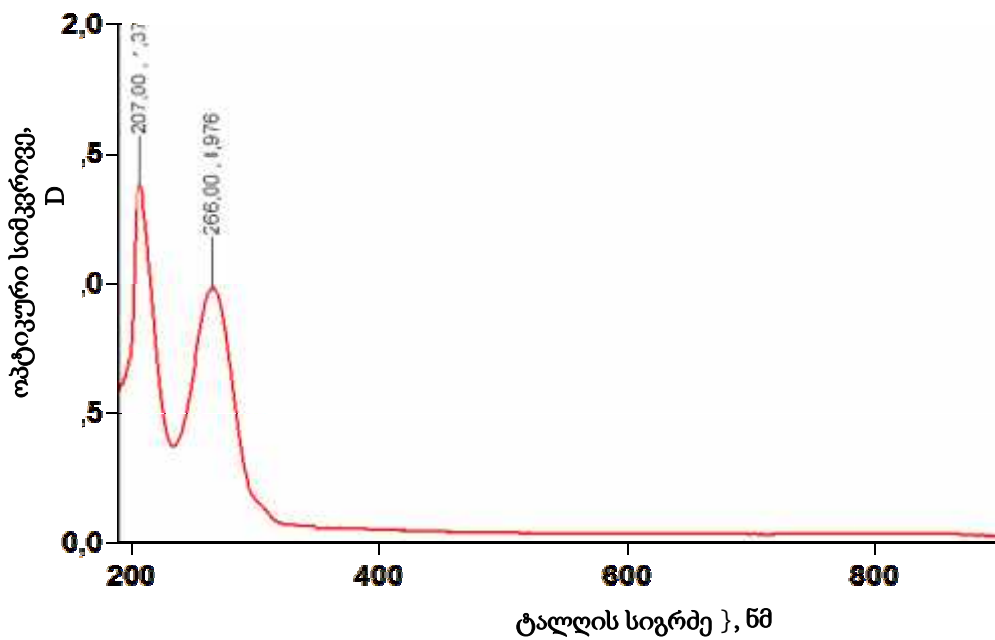
ამგვარად, 5-FU-ისა და პოლიესტერამიდის ქლოროფორმის ხსნარში შერევისა და ფირის დასხმის შემდეგ პოლიმერი აღარ კრისტალდება და სანაცვლოდ წარმოიქმნება ახალი კრისტალური ფაზა, რომელიც სავარაუდოდ წარმოადგენს პოლიმერისა და 5-FU-ის კომპლექსს. ნიმუშების გაცივებისა და მეორე სკანის შემდეგ, კრისტალური ფაზა (ენდოთერმული პიკები) როგორც სუფთა პოლიმერში, ასევე ნიმუშში ქრება და მიიღება ამორფული სისტემები (ნახ. 2 A და 2 B, მეორე სკანი).



ნახ. 2. თერმოგრამები (A) სუფთა პოლიმერის (ფირი ქლოროფორმიდან), (B) ბიოკომპოზიტის. 1 - პირველი სკანი, 2 - მეორე სკანი (ნიმუშის უშუალოდ კალორიმეტრში გაციების შემდეგ). გაცხელების სიჩქარე 10 °C/წთ

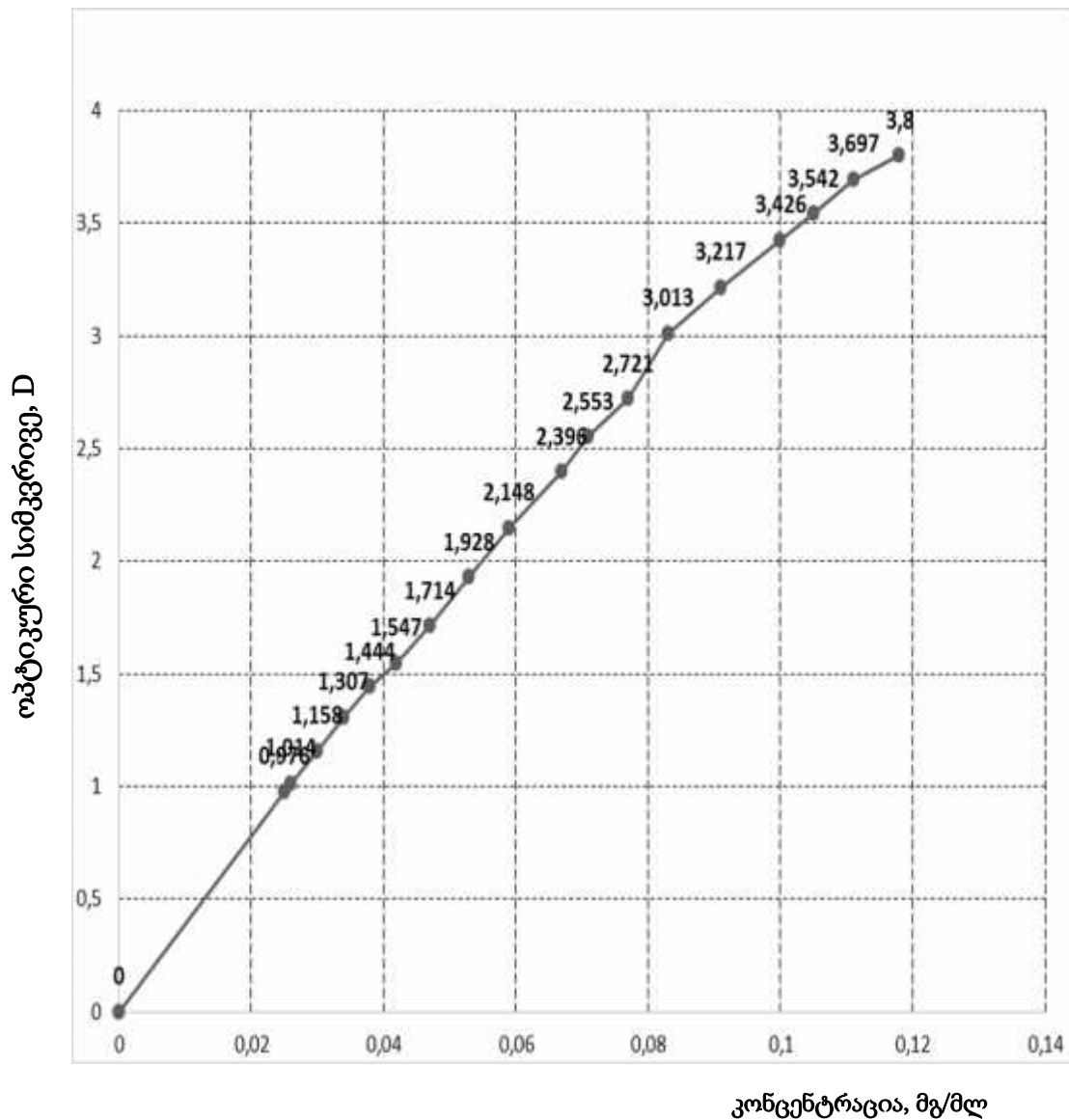
I.4. კინეტიკის შესწავლა ცდებში in vitro

5-ფტორურაცილით დატვირთული ფირიდან ვჭრით 4 სმ დიამეტრის დისკებს და ვათავსებთ 20 მლ 0,2 M ფოსფატის ბუფერში pH 7,4 და ვათავსებთ თერმოსტატში 37 °C -ზე. გარკვეული დროის შემდეგ ბუფერის ხსნარს ვიღებთ უი-სპექტრს სპექტროფოტომეტრზე Varian Carry-100 და ვაფიქსირებთ ოპტიკური სიმკვრივის სიდიდეს $\lambda=266$ ნმ ტალღის სიგრძე, სადაც 5-FU-ს აქვს შთანქმის მაქსიმუმი (ნახ. 3).



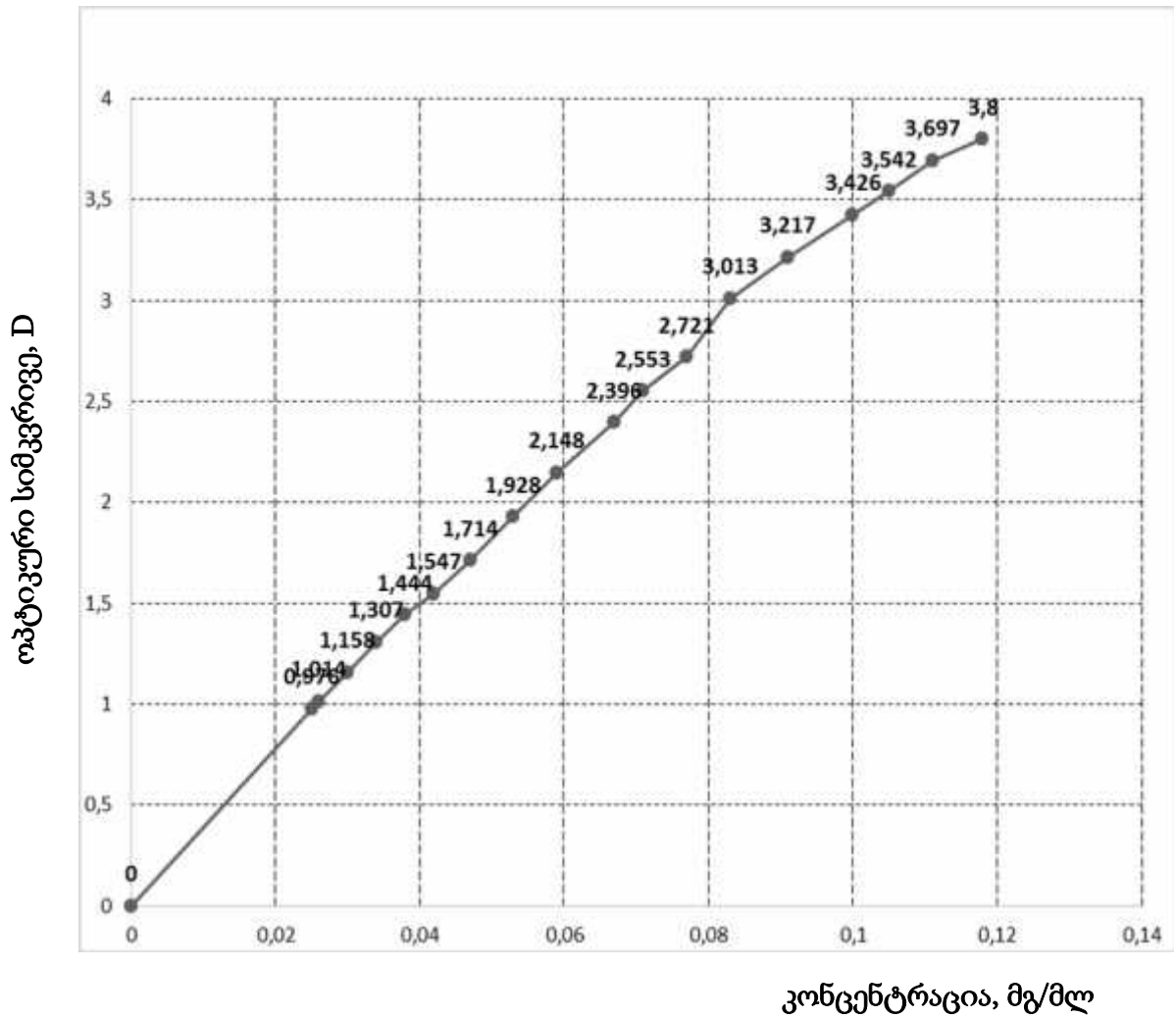
ნახ. 3. 5-FU-ს ელექტრონული (უი) სპექტრი 0,2 M ფოსფატის ბუფერში pH-ით 7.4

შემდგომ, წინასწარ აგებული მაკალიბრებული მრუდიდან (ნახ. 4), ვსაზღვრავთ გამოყოფილი 5-FU-ს რაოდენობას პროცენტებში (4 სმ-იანი დიამეტრის დისკში ჩატვირთული 5-FU-ს მიმართ) და ვაგებთ 5-FU-ს გამოყოფის კინეტიკურ მრუდს კოორდინატებში „გამოყოფილი 5-FU-ს რაოდენობა % - დრო, სთ“ (ნახ. 5).



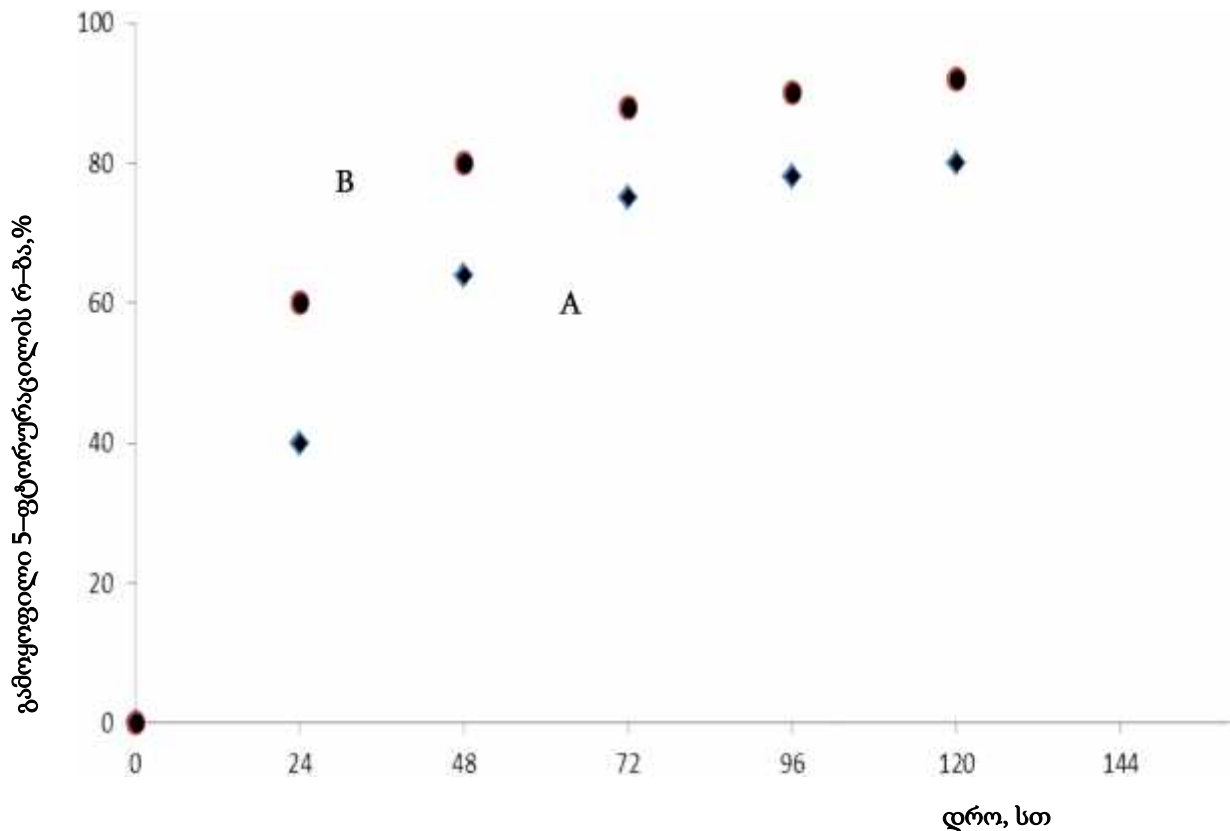
ნახ. 4. 5-FU-ს მაკალიბრებული მრუდი 0,2 M ფოსფატის ბუფერში
pH-ით 7.4

როგორც ნახ. 5-დან (მრუდი A) ჩანს, უფერმენტო ფირიდან 5-FU-ს სწრაფი გამოყოფა - ხდება 24 და 48 სთ განმავლობაში (40 % და 62 %, შესაბამისად). შემდეგ (48-120 სთ) გამოყოფის სიჩქარე მცირდება, თუმცა



ნახ. 4. 5-FU-ს მაკალიბრებელი მრუდი 0,2 M ფოსფატის ბუფერში pH-ით 7.4

ინარჩუნებს წრფივ ხასიათს (კუმულაციური გამოყოფა აღწევს 80 %-ს 120-ე საათის შემდეგ), რაც მნიშვნელოვანის წამლის თერაპიული კონცენტრაციის შენარჩუნების თვალსაზრისით. წამლის გამოყოფის ამგვარი პროფილი - პირველ ეტაპზე სწრაფი და ხაზოვანი მომდევნი ეტაპებზე, ძალზე სასურველია ლოკალური მიწოდების სისტემების შემთხვევაში მაღალი თერაპიული ეფექტის მისაღწევად.



ნახ. 5. 5-ფტორურაცილის გამოყოფის კინეტიკა ცდებში *in vitro*.

A - უფერმენტო ფირი, B - ტრიფსინის შემცველი ფირი. ფირების დატვირთვა (პოლიმერის მასაზე გადაანგარიშებით). ფირების დატვირთვა: 5-FU-ით 10%, ფერმენტით 0.5%. გამოყოფის კინეტიკა 0,2 მ ფოსფატის ბუფერში pH 7.4, $t = 37^{\circ}\text{C}$.

როგორც ნახ. 5-დან ჩანს ფერმენტშემცველი ფირიდან 5-ფტორურაცილის გამოყოფის სიჩქარე უფრო მაღალია (ნახ. 5, მრუდი B), თუმცა აღსანიშნავია ის გარემოება, რომ წამლის გამოყოფა უფერმენტო პრეპარატიდანაც საკმაოდ სწრაფად მომდინარეობს და ფერმენტის შემცველობა პრეპარატში უფრო მნიშვნელოვანია თერაპიული ეფექტის მიღწევის თვალსაზრისით, რამეთუ ცნობილია პროტეაზული ფერმენტების პოზიტიური როლი ონკოლოგიურ დაავადება თერაპიაში.

შემდგომში დავადგინეთ, რომ პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით უფრო მოხერხებულია 5-ფთორურაცილის სუსპენზიის პპოლიმერის სპირტხსნარში. აღნიშნული სუსპენზიის შეფრქვევისას კანის დაზიანებულ ნაწილზე, სპირტის აორთქლების შემდეგ წარმოიქმნება ფირი, რომელიც მჭიდროდ ჭრილობას და არ საჭიროებს დამატებით ფიქსაციას დოლბანდის ან პლასტირის მეშვეობით, რაც ძალზე მოხერხებულს ქმნის პრეპარატ „ფთოროკოლის“ გამოყენებას. ამიტომ შემდგომში უარი ვთქვით ფერმენტთან პრეპარატზე (რამეთუ სპირტხსნარში ფერმენტის (პროტეაზას) დამატება შეუძლებელია მისი ინაქტივაციის გამო) და მკურნალობა გავაგრძელებთ სუსპენზიის გამოყენებით. დამატებითი არგუმენტი სუსპენზიის გამოყენების სასარგებლოდ იყო ის, რომ 5-ფთორურაცილის გამოყოფის სიჩქარე უფერმენტო და ფერმენტთან პრეპარატებიდან ძლიერ არ განსხვავდება (ნახ. 5).

I.5. ბიოკომპოზიტ ფთოროკოლის უსაფრთხოების კვლევა

შევისწავლეთ პრეპარატ „ფთოროკოლის“ გავლენა მწვავე ტოქსიკურობაზე, კუმულაციაზე, ალერგიულობასა და ადგილობრივ გაღიზიანებაზე.

ექსპერიმენტი ჩატარდა ალბინოს თეთრ თაგვებსა და ვირთაგვებზე, ფარმაკოლოგიური საშუალებების უსაფრთხოების წინაკლინიკური შეფასების წესების მიხედვით.

ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ ”ფთოროკოლის” მზარდი ზომის ფირფიტები. წონაზე გაანგარიშებით. ფირფიტებისათვის თერაპიული დოზის დადგენა პრაქტიკულად შეუძლებელია. კვლევისთვის გამოვიყენეთ ცხოველის ზედაპირის ფართობის 25% სიდიდის ფირფიტა (საწყისი ფირფიტა. შემდგომ ფირფიტის ზომები იზრდებოდა). კვლევის მიზანი იყო მწვავე

ტოქსიკურობის სასიკვდილო დოზის დადგენა, კუმულაციური და ტოქსიკურობის ცალკეული სიმპტომების რეგისტრაცია. კანზე ფირფიტის დადებიდან 1 კვირის შემდეგ ვახდენდით საცდელი ცხოველების ევთანასიას. მომზადდა პრეპარატები მორფოლოგიური შესწავლისათვის.

შესადარებლად საკონტროლო ჯგუფში ავიყვანეთ ექსპერიმენტის ჯგუფის თაგვების ანალოგიური თაგვები, რომელთა კანზე მოვათავსეთ იდენტური ფირფიტა მიტომიცინის გარეშე. მწვავე ტოქსიკურობის შესწავლის და კუმულაციური თვისების დადგენისათვის დაკვირვება ტარდებოდა რანდომიზირებულ 24 თეთრ საცდელ თაგვზე, რომლებიც განაწილდა 4 ჯგუფში თანაბარი რაოდენობით. ყოველ მომდევნო ჯგუფში ფირფიტების ფართობი 0,5 სმ²-ით იზრდებოდა. ეს პროცესი ანალოგიურად მეორდებოდა თეთრ ვირთაგვებზე. ცხოველებს უვლიდნენ ვივარიუმის ვადებისა და კვების რაციონის სრული დაცვით. დაკვირვება ხდებოდა კვლევის დაწყებიდან 10 წუთის, 1,2 4 საათის განმავლობაში და შემდგომ ყოველდღიურად, დღეში ერთხელ 14 დღის განმავლობაში.

I.5.1. ტოქსიკურობის შესწავლა და პრეპარატის კუმულაციის გამოკვლევა

ფთოროკოლის ზოგადრესორბციული ტოქსიკური ეფექტების შეფასება ხდებოდა ირვინის სკალის მიხედვით. შეფასდა: გარემოში გათვითცნობი ერება, ორიენტირება და ყნოსვითი რეაქციები, განწყობაემოციურობა, მოძრაობის უნარი, ცნს-ის აგზნება, პოზა, მოტორული დისკორდინაცია, კუნთოვანი ტონუსი, რეფლექსები, ავტონომიური რეაქციები, ციანოზი ან ჰიპერემია, გულისცემის და სუნთქვის სიხშირე, მყისი ან დაყოვნებული სიკვდილი, სხეულის მასის ნამატის კონტროლი, რომელიც ხორციელდე ბოდა ცდის დაწყების დღეს

და შემდგომ ყოველ მე-7 დღეს.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ფთოროკოლის გამოყენების და შემდგომი დაკვირვების მთელ პერიოდში საცდელი ცხოველების ორიენტირება გარემოში, ყნოსვითი რეაქციები და მოძრაობის უნარი ნორმაშია. ცხოველებს არ აღენიშნებოდათ მოუსვენრობა და აგრესიულობა. თავების სხეულის წონის ნამატი არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან.

ამგვარად, სამკურნალო საშუალება ფთოროკოლის გაზრდილი დოზები არ ავლენს ლეტალურ და ტოქსიკურ ეფექტებს. ვინაიდან ფთოროკოლის მაქსიმალური დოზის გამოყენებისას ტოქსიკური მოვლენები არ გამოვლინდა, სასიკვდილო დოზის დადგენა ექსპერიმენტში მიზანშეწონილად არ იქნა მიჩნეული.

I.5.2. პათომორფოლოგიური გამოკვლევები

თავების პათომორფოლოგიური გამოკვლევები ჩატარდა ფთოროკოლის მწვავე ტოქსიკურობის განსაზღვრის დასრულების შემდეგ. მაკროსკოპულმა გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ ბეწვის საფარი სუფთაა სწორი განლაგებით, კიდურებისა და ყურების კანი ვარდისფერია და სუფთა. დათვალიერებისას თმის ბუდობრივი ცვენის კერები არ აღინიშნებოდა. შინაგანი ორგანოები განლაგებულია სწორად, ქსოვილები სუფთაა, ცხიმოვანი ქსოვილი საშუალოდაა განვითარებული, სეროზული გარსების ზედაპირი ნამიანია და კრიალა, გარსები გამჭვირვალეა, მიოკარდიუმი მკვრივია, პარკუჭების ღრუ ცარიელია, ენდოკარდიუმი სუფთაა, ფილტვები ვარდისფერია, ჰაეროვანი, პარენქიმაში სისხლჩაქცევები არ აღინიშნება. ღვიძლი და ელენთა გადიდებული არ არის. ზედაპირი სადაა, განაკვეთზე ქერქოვანი და ტვინოვანი ნივთიერება

ადვილად გასარჩევია. შარდის ბუმბუტი სავსეა და შარდი გამჭვირვალე.

კუმულაციური თვისებების განსაზღვრისათვის დაკვირვება ტარდებოდა ფთოროკოლის გამოყენებიდან 24, 48, 72 სთ-ის შემდეგ და აღნიშნულ პერიოდში არც ერთი ლეტალური შემთხვევა არ დაფიქსირებულა. საცდელ ჯგუფში ცხოველების ზოგადი მდგომარეობის პარამეტრები საწყისი მაჩვენებლების იდენტურია.

შემდგომი 14-დღიანი დაკვირვების პერიოდში სიკვდილს ან სისტემურ ტოქსიკურ მოქმედებას ადგილი არ ჰქონდა, რის გამოც შეუძლებელი აღმოჩნდა სასიკვდილო და ტოქსიკური დოზის დადგენა და, შესაბამისად, კუმულაციის განსაზღვრა.

ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგებით დადგენილია, რომ კუმულაციური ტოქსიკურობა უფრო დიდია, ვიდრე საკვლევი საშუალების 300-ჯერადი დოზა.

I.5.3. მაკროსკოპული გამოკვლევა

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ქსოვილები სუფთაა, სისხლძარღვოვანი სურათის გაძლიერება არ შეიმჩნევა, შინაგანი ორგანოები განლაგებულია სწორად, სეროზული გარსები გამჭვირვალე და ნამიანია, ღრუებში სითხე არ შეიმჩნევა. მიოკარდიუმი მკვრივია, კუნთი წითელი ფერისაა, პარკუჭების ღრუ ცარიელია, ენდოკარდიუმი სადაა, ღვიძლი და ელენთა გადიდებული არ არის. საჭმლის მომნელებელი სისტემის ლორწოვანი გარსი (კუჭი, თორმეტგოჯა, წვრილი და მსხვილი ნაწლავები) ვარდისფერია, დაწყლულება და სისხლჩაქცევები არ აღინიშნება. თირკმლის ზედაპირი სადაა, კაფ-სულა ადვილად სცილდება.

ჩატარებულმა ექსპერიმენტულმა გამოკვლევებმა ცხადყო, რომ სამკურნალო საშუალება ფთოროკოლს კუმულაციური თვისებები არ

გააჩნია, რის გამოც პრეპარატის მაქსიმალურმა დოზამ არ გამოიწვია ლეტალობა და საჭირო არ გახდა სასიკვდილო დოზის განსაზღვრა.

I.5.4. ალერგიულობის შესწავლა

ცდები ჩავატარეთ 10 თაგვზე, მარჯვენა გვერდის დეპილაციის შემდეგ კანზე რეაქცია არ შეიმჩნეოდა, ჰიპერემიისა და შეშუპების სახით. პრეპარატის აპლიკაციის ხანგრძლივობა იყო 21 დღე, სამჯერადი აწონით და დაკვირვებით. საკონტროლო ჯგუფში გამოყენებული იყო ინერტული ფირ- ფიტა. იგივე პროცედურა ჩატარდა ვირთაგვებზეც. ყველა შემთხვევაში იზომებოდა კანის ნაოჭის სისქე. ექსპერიმენტში ცხოველების დაცემას ადგილი არ ჰქონია.

I.5.5. ჰისტოლოგიური გამოკვლევა (შეღებვა ჰემატოქსილინ- ეოზინით)

ჰისტოლოგიური კვლევისთვის მასალა აღებულია ნეიტრალურ ფორმალინში მოთავსებული კანიდან. ექსპერიმენტმა აჩვენა, რომ კანზე ეპითელური საფარველი დეფექტის გარეშე, დვრილები წარმოდგენილია ფაშარი შემაერთებელი ქსოვილით, დერმის შემაერთებელი ქსოვილის დეზორგანიზაცია არ შეიმჩნევა.

აღინიშნება უმნიშვნელო შეშუპება, კარგად გამოხატული სისხლძარღვოვანი რეაქცია კანის ზედაპირის პარალელური არტერიული სისხლძარღვებისა და კაპილარების გაფართოებით, სისხლსაცვობით. არ შეიმჩნევა სისხლძარღვთა შიგა აგლუტინაცია, უჯრედოვანი პროლიფერანტი წარმოდგენილია ლიმფოციტებით და პოლიმორფული ბირთვოვანი ლეიკოციტებით. კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის ზოგადი შენების

სტრუქტურა არ არის დარღვეული, ლორწოვანის მთლიანობა შენარჩუნებულია. საკუთარ შრეში, როგორც კანის დერმაში, აღინიშნება ანალოგიური სისხლძარღვოვანი რეაქცია, გამოხატულია მკვებავი სისხლძარღვების გაგანიერება, კაპილარების სისხლსავსეობა.

დასკვნა: ჩატარებული ექსპერიმენტების საფუძველზე დადგინდა, რომ საკვლევ პოლიმერულ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატ ფთოროკოლს, თეთრ თაგვებსა და ვირთაგვებში მაქსიმალური დოზის გამოყენების შემთხვევაში, არ ახასიათებს მწვავე ტოქსიკური, კუმულაციური, ადგილობრივი გამაღიზიანებელი და ალერგიული თვისებები.

II. კანის კბოს მკურნალობა ბიოდეგრადირებად პოლიმერში დეპონირებული 5-ფთორურაცილით: შეზღუდული კლინიკური კვლევის შედეგები

უსაფრთხოების კვლევამ დაადასტურა, რომ პრეპარატს მაქსიმალური დოზით გამოყენების შემთხვევაშიც კი არ ახასიათებს მწვავე ტოქსიკური, კუმულაციური, ადგილობრივი გამაღიზიანებელი და ალერგიული თვისებები, რამაც მოგვცა საშუალება გამოგვეცადა იგი კლინიკურ პირობებში მოხალისეების შეზღუდულ რაოდენობაში კანის ონკოპათოლოგიების სამკურნალოდ.

პოლიმერული ბიოკომპოზიტი ფთოროკოლი პაციენტებს მიეწოდებოდა ქიმიოთერაპიული მკურნალობის მიზნით. აღნიშნული ბიოკომპოზიტი პაციენტებს მიეწოდებოდა ორი გზით – ლოკალურად და კომბინირებულად. ლოკალურის შემთხვევაში პაციენტს პრეპარატს ვაწვდიდით მხოლოდ ადგილობრივად („ფთოროკოლის“ სუსპენზიის შეფრქვევით), თვალთ ხილულ დაავადების ადგილზე. კომბინირებული მკურნალობის დროს

პრეპარატის ლოკალურად მიწოდებასთან ერთად ავადმყოფებს ვუტარებდით სტანდარტულ (რეგიონალურ) ქიმიოთერაპიას.

პაციენტები დაყოფილი იყო ორ ჯგუფად, თვითოეულ ჯგუფში 35 პაციენტი. ერთ ჯგუფს ვუტარებდით ლოკალურ მკურნალობას თხიერი („ფთოროკოლის“ სუსპენზიის) დატანით აეროზოლის (სპრეის) სახით კანის დაზიანებულ უბანზე. კომბინირებული მკურნალობის დროს, პრეპარატის აღნიშნულ ლოკალურ აპლიკაციასთან ერთად პაციენტს ვუტარებდით სტანდარტულ (რეგიონალურ) ქიმიოთერაპიას.

პრეპარატის მხოლოდ ლოკალური გამოყენებისას მის აპლიკაციას ვახდენდით კვირაში 3-ჯერ. კომბინირებული მკურნალობისას კი პრეპარატის აპლიკაცია ხდებოდა კვირაში ერთხელ ან ორჯერ, პაციენტის მდგომარეობის მიხედვით. ლოკალური მკურნალობისას ბიოკომპოზიტიური პრეპარატის სიმსივნის არეში ლოკალიზაციის შედეგად პოლიმერული მატრიქსი იშლება ეროზიული მექანიზმით, რასაც თან ახლავს აქტიური საწყისის (კანცეროსტატიკის - 5-ფთორურაცილის) განუწყვეტელი გამოთავისუფლება მიმდებარე ქსოვილებში.

გამოთავისუფლების ასეთი მექანიზმი უზრუნველყოფს სიმსივნის ლოკალიზაციის არეში წამლის ძალიან მაღალ კონცენტრაციას, რომელიც შეიძლება მრავალ ასეულჯერ აღემატებოდეს სისტემური ადმინისტრირებით მიღწეულ კონცენტრაციას. ამასთან, დაბალია წამლის ინტეგრალური რაოდენობა, რაც მნიშვნელოვნად ამცირებს ორგანიზმის ინტოქსიკაციას.

პაციენტის მკურნალობის ეფექტის შეფასება ხდებოდა იმუნოფერმენტული კვლევით, კერძოდ სისხლის შრატში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობის შეფასებით. გამოკვლევას ვახდენდით კარცინომბრიონალური ანტიგენის განსაზღვრით (CEA). აღნიშნული კვლევისათვის მასალის აღება ხდებოდა დილის საათებში უზმოდ. CEA დონეზე მოქმედებს თამბაქო და ალკოჰოლის მიღება.

მიღებული შედეგები

კვლევებმა და დაკვირვებებმა ცხადყო, რომ კომბინირებული მკურნალობისას (ცხრილი 1) დადებითი ეფექტი (სიმსივნური უჯრედების შემცირება) ვლინდებოდა 20 კვირის შემდეგ, ანუ უფრო ადრე, ვიდრე ლოკალური მკურნალობის შემთხვევაში, მაგრამ მაღალი იყო პაციენტთა ინტოქსიკაცია (ღებინება, თავბრუსხვევა, სისუსტე და სხვ.). ლოკალური მკურნალობის დროს (ცხრ. 2) მაქსიმალური ეფექტი გამოიხატა 28 კვირის შემდეგ. სანაცვლოდ, პაციენტებს პრაქტიკულად არ აღენიშნებოდათ ინტოქსიკაციის მოვლენები, რაც პრაქტიკულად გარდუვალია ციტოსტატიკების გამოყენებისას.

ცხრილი 1. კომბინირებული ქიმიო თერაპია (ლოკალური + რეგიონული) I- IV- VIII - XII –XVI-XX კვირა

პაციენტი	CAE რიცხოზრივი მაჩვენებელი					
	I კვირა	IV კვირა	VIII კვირა	XII კვირა	XVI კვირა	XX კვირა
1	24,3	17,1	12.4	9,1	5.0	1.0
2	42.6	37.4	30.4	22.4	10.0	3.0
3	39.5	30.5	23.5	15.5	9.5	2.4
4	30.5	24.5	19.6	11.0	5.0	1.8
5	22.5	19.8	18.6	9.8	6.2	2.1
6	26.2	23.3	14.6	9.6	3.2	3.2
7	21.4	17.5	12.5	8.2	6.7	1.3
8	42.4	33.1	26.5	16.4	7.3	3.4
9	33.6	29.5	20.6	18.2	10.0	5.0
10	50.0	42.0	25.0	14.2	8.0	2.4

11	20.7	18.5	10.4	7.8	2.9	2.2
12	36.0	30.3	25.0	20.3	14.8	5.4
13	20.5	19.4	14.5	10.0	8.6	1.0
14	38.0	29.4	21.4	17.2	11.0	5.0
15	39.8	31.7	24.2	19.3	13.0	4.2
16	35.7	36.8	24.5	16.3	11.7	4.1
17	36.9	32.0	25.3	17.8	9.9	2.4
18	32.2	24.2	15.0	11.0	7.7	1.2
19	16.3	18.4	13.6	9.9	7.1	2.4
20	59.0	42.3	25.3	20.0	15.1	3.2
21	22.4	22.5	19.5	11.0	7.5	2.1
22	29.9	23.2	18.1	9.2	7.3	1.3
23	38.9	29.5	19.4	11.3	8.8	3.9
24	26.6	22.1	17.7	12.2	9.3	3.3
25	55.0	38.8	29.0	22.1	11.0	4.4
26	30.2	22.6	16.1	10.1	8.4	1.2
27	35.5	30.2	27.1	20.4	15.3	3.7
28	28.0	22.2	20.0	14.5	9.8	2.3
29	47.7	40.4	32.0	22.6	17.2	5.2
30	51.3	44.4	35.0	28.1	15.0	4.2
31	33.0	28.3	17.2	15.9	7.9	1.0
32	31.8	30.2	22.2	19.0	10.2	4.4
33	46.2	42.2	35.1	26.3	14.0	5.1
34	32.3	29.0	24.2	20.1	12.0	2.4
35	42.7	31.6	24.4	13.0	7.2	2.0

ცხრილი 2. ლოკალური ქიმიოთერაპია მკურნალობის I-IV-VIII--XII- XVI-XX –XXIV – XXVIII კვირა

პაციენტი	CAE რიცხოზრვი მაჩვენებელი							
	I კვირა	IV კვირა	VIII კვირა	XII კვირა	XVI კვირა	XX კვირა	XXIV კვირა	XXVIII კვირა
1	50,8	42,3	35,5	28,2	22,4	16,0	10,0	3,0
2	46,6	30,0	24,2	20,2	15,3	12,2	8,4	4,1
3	40,7	34,5	32,0	26,6	22,3	17,2	10,2	3,0
4	13,8	20,4	22,8	19,2	17,3	11,0	8,1	2,3
5	41,6	36,2	38,0	31,4	25,3	20,3	12,2	4,2
6	38,4	33,3	35,1	29,0	28,2	19,4	12,9	2,9
7	38,5	35,7	34,6	28,6	24,3	19,5	15,0	4,8
8	47,8	38,5	39,2	30,3	22,7	18,1	10,0	3,8
9	45,9	40,2	38,5	31,5	27,4	19,5	11,5	4,9
10	32,4	34,7	30,6	23,3	18,6	14,7	11,2	3,4
11	42,0	34,7	38,1	35,7	24,1	18,5	12,4	3,6
12	30,4	34,9	38,4	34,7	22,8	16,9	17,4	2,6
13	28,4	35,9	30,2	29,0	25,2	19,3	11,4	3,0
14	39,0	32,0	27,9	22,4	20,0	15,9	10,0	3,9
15	38,5	35,0	32,2	29,8	25,,0	20,7	16,1	5,0
16	52,3	44,1	34,8	30,4	19,5	19,4	12,1	5,1
17	33,3	27,9	31,9	27,0	25,6	18,9	13,5	3,0
18	30,4	29,6	27,8	29,0	19,4	17,6	12,0	3,8
19	29,5	26,5	24,0	22,9	22..3	18,0	12,3	4,0
20	35,2	30,4	30,4	28,0	25,8	18,7	10,4	3,7
21	34,5	30,2	27,6	21,2	19,4	14,3	9,6	1,6
22	39,5	36,5	25,8	23,9	16,9	12,4	10,6	2,1
23	45,5	40,2	36,6	32,9	27,1	19,3	12,2	2,9
24	47,3	40,0	36,7	30,4	22,3	13,7	12,5	3,9
25	43,7	40,1	38,1	35,2	25,5	19,3	14,2	4,0
26	43,4	39,3	34,6	30,1	24,2	19,0	12,3	3,2

27	29,5	28,4	26,5	26,0	17,3	13,3	8,4	2,2
28	45,8	45,8	32,6	26,6	21	16,2	11,0	2,4
29	42,3	39,9	37,7	34,2	28,4	17,5	4,9	4,7
30	40,9	36,8	31,8	26,4	21,1	17,3	10,8	3,9
31	30,1	26,6	25,1	25,0	19,1	14,2	7,2	2,3
32	49,1	36,9	34,5	24,4	18,2	13,2	7,1	4,0
33	42,2	37,4	32,1	27,5	22,1	17,7	11,2	5,0
34	36,6	32,7	26,6	21,8	18,7	23,4	7,8	3,9
35	34,4	29,9	33,1	30,1	22,0	13,2	9,2	2,2

კვლევისას დადასტურდა პრეპარატის ლოკალური გამოყენების უპირატესობა კომბინირებულთან შედარებით - ტოქსიურობის გამოვლინებები უმნიშვნელო იყო 5-ფთორურაცილთან დაკავშირებით.

მკურნალობის შემდეგ ავადმყოფების საერთო მდგომარეობა იყო დამაკმაყოფილებელი, რაც შეიძლება ჩაითვალოს მკურნალობის ეფექტურობის, პროცესის „სტაბილიზაციის“, პროგრესისა და რეგრესის შეფასების კრიტერიუმად.

დასკვნა

1. მიღებულია კანცეროსტატიკული ანტიბიოტიკის- 5-ფთორურაცილის კონტროლირებადი გამოყოფის, ლოკალური მიწოდების ბიოკომპოზიტიური პრეპარატი დროებითი სახელწოდებით „ფთოროკოლი“. ბიოკომპოზიტში მატრიქსად გამოყენებულია ორიგინალური, მაღალბიომეათავსებადი, ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდი ამინომჟავა L-ფენილალანინის, 1,6-ჰექსანდიოლის და სებაცინის მჟავას საფუძველზე. ბიოკომპოზიტი მიღებულია ორ სახით - ფირების (როგორც პროტეაზული ფერმენტ ტრიფსინის შემცველი ასევე ფერმენტის გარეშე) და გაფრქვევის უნარის მქონე სუსპენზიის სახით. პრეპარატი შექმნილია კანის ონკოლოგიური პათოლოგიების მკურნალობის მიზნით.
2. დიფერენციალური მასკანირებელი კალორიმეტრით შესწავლილია ბიოკომპოზიტის ფაზური აღნაგობა. ნაჩვენებია, რომ 5-ფთორურაცილის და პოლიმერის მყარ ხსნარში, განსხვავებით სუფთა პოლიმერული მატრიცისაგან, რომელიც არის სემიკრისტალური, პოლიმერული კომპონენტი არ განიცდის კრისტალიზაციას, რაც უზრუნველყოფს ბიოკომპოზიტის (მატრიქსის) ერთგვაროვან დაშლას ეროზიული მექანიზმით, რაც იდეალურია წამლის (5-ფთორურაცილის) ბიოკომპოზიტიდან გამოყოფის პროფილისა და კინეტიკის თვალსაზრისით.
3. შესწავლილია ბიკომპოზიტიდან 5-ფთორურაცილის გამოყოფის კინეტიკა ცდებში *in vitro*. ნაჩვენებია, რომ პროტეაზას (ტრიფსინის) შემცველი პრეპარატიდან წამალი გამოთავისუფლდება უფერმენტო პრეპარატთან შედარებით უფრო მაღალი სიჩქარით, თუმცა ეს განსხვავება არ არის

- მნიშვნელოვანი, რამაც მოგვცა უფერმენტო პრეპარატის (სპირტში გაფრქვევადი სუსპენზიის სახით) გამოყენების შესაძლებლობა.
4. შესწავლილია ფთოროკოლის უსაფრთხოება ცდებში *in vivo* (თეთრი თაგვები) და ნაჩვენებია, რომ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატს მაქსიმალური დოზით გამოყენების შემთხვევაშიც კი არ ახასიათებს მწვავე ტოქსიკური, კუმულაციური, ადგილობრივი გამღიზიანებელი და ალერგიული თვისებები.
 5. მოხალისეების შეზღუდულ რაოდენობაზე ჩატარებულია კანის ონკოლოგიური პათოლოგიების ლოკალური ქიმიოთერაპია ლოკალური მიწოდების ბიოკომპოზიტურ პრეპარატ ფთოროკოლის გამოყენებით. ჩატარებულია როგორც ლოკალური, ასევე კომბინირებული (ლოკალური+რეგიონული) ქიმიოთერაპია. ნაჩვენებია, რომ ლოკალური თერაპია თუმცა მოითხოვს მეტ დროს სასურველი ეფექტის მისაღწევად, მაგრამ აშკარაა მისი უპირატესობა კომბინირებულთან შედარებით - საგრძნობლად მცირეა 5-ფთორურაცილის მაღალ ტოქსიურობასთან დაკავშირებული არასასურველი გვერდითი მოვლენები.

სადისერტაციო კვლევის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია

ნაშრომებში

1. ნ. კუბლაშვილი, ნ. კუპატაძე, დ. ტულუში, ნ. კუციავა, რ. ქაცარავა. კანის კიბოს მკურნალობა ბიოდეგრადირებად პოლიმერში დეპონირებული ფთორურაცილით: ბიოკომპოზიტის მიღება და წამლის კონტროლირებადი გამოყოფის შესწავლა. Georgian Engineering News. №1, 114-119, 2015.
2. ნ. კუბლაშვილი, ნ. ჯოგლიძე, ნ. კუციავა, რ. ქაცარავა. კანის კიბოს მკურნალობა ბიოდეგრადირებად პოლიმერში დეპონირებული 5-ფთორურაცილით: პოლიმერული პრეპარატის უსაფრთხოების შესწავლა. საქართველოს კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი “კერამიკა“1(33).2015. გვ. 32-35.
3. ნ. კუბლაშვილი, ნ. კუციავა, რ. ქაცარავა. კანის კიბოს მკურნალობა ბიოდეგრადირებად პოლიმერში დეპონირებული 5-ფთორურაცილით: შეზღუდული კლინიკური კვლევის შედეგები. Georgian Engineering News. №1, 123-127, 2016.

Abstract

Chemistry of biodegradable polymers of biomedical designation at the current stage of development enables us to create biocomposite preparations of therapeutic designation, which are perspective for local delivery of drugs. Local delivery systems are especially efficient in cancer diseases, when cancer formation is localized on the surface, for example in cases of skin cancer.

An alternative to the systemic drug delivery is the convection-enhanced delivery on the basis of which agents are delivered directly into the tumor and the surrounding infiltrative edges with continuous, positive-pressure infusion, thus allowing direct access to the tumor bed, achieving high local concentrations of the drug with minimal systemic absorption. One of the most effective ways of convection-enhanced drug delivery is the creation of drug-loaded polymeric biocomposites on the basis of biodegradable (bioerodible) polymeric matrices. Once placed on the tumor site or the site of its resection the convection-enhanced delivery of the drug follows the erosion of polymeric matrix that provides sustained/controlled release of the drug.

Proceeding from the above stated we have decided to create a bio composite of antitumoral properties, with temporary name "Fluorocol", that contain cytostatic preparation 5-fluorouracil deposited in biodegradable polymer,

α - amino acid (L-phenylalanine) based biodegradable polyester amide was used as biodegradable polymer matrix . Two versions of bio-composite preparation were prepared with provisional name "Fluorocol" – with protease (trypsin) and without it. The preparation was used in therapy of skin cancer and oncologic pathologies of skin.

The researches showed that the polymer with 5-fluorouracil creates pure, amorphous, stable solution in distinct from the initial form of the composite containing it.

The in vitro safety study revealed a high safety of the "of 5-fluorouracil - the use of maximum doses of the preparation did not cause either acute toxicity or cumulative, local irritative or allergic response in white mice.

CKin cancer of of oncological pathologies of cervix uteri were carried out with a confined number of volunteers using the "**Fluorocol**" preparation of local drug delivery. Both local and combined (local+systemic) chemotherapy were done. It was found that local therapy needed more time for the achievement of desired effect, however, side effects caused by a high toxicity of 5-fluorouracil was substantially lowered compared to combined therapy.