

Posterpreise vom 7. Swiss Pharma Science Day

# Lokal applizierte, superparamagnetische Nanopartikel für die Hyperthermie-Behandlung beim Prostatakarzinom

Stella-Saphira Ehrenberger\*, Gerrit Borchard\*, Olivier Jordan\*

**Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines injizierbaren, in-situ-bildenden Implantats zur lokalen Tumorbehandlung in Form von magnetisch-induzierter Hyperthermie basierend auf Eisenoxid-Nanopartikeln.**

Prostatakreberkrankungen haben die dritthöchste Mortalitätsrate unter Tumorerkrankungen bei Männern in Europa [1]. Die optimale Behandlungsstrategie für ein lokal begrenztes Prostatakarzinom ist umstritten, da übliche Behandlungen, wie die operative Prostataentfernung, erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen können.

Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIONs) bestehen aus einer einzigen magnetischen Domäne, die ständig ihre Magnetisierungsrichtung ändert. In einem elektromagnetischen Wechselfeld führt die Relaxation zwischen der sich ständig ändernden, gerichteten Ausrichtung zur Erzeugung von Wärme. In Kontakt mit menschlichem Gewebe, zum Beispiel Tumorgewebe, lösen diese erhöhten Temperaturen ab 42 °C die Apoptose der umliegenden Zellen aus [2].

## Formulierung

SPIONs eingebettet in mesoporöses Silica, suspendiert in einer Lösung aus röntgenpositivem Mono-/Triiodobenzylether-Polyvinylalkohol (MTIB-PVA) in Dimethylsulfoxid.

Die Verwendung eines strahlenundurchlässigen Polymers ermöglicht ein Monitoring der Implantatverteilung während der Injektion mittels Röntgenbildgebung in Echtzeit.

## Applikationsform

Minimalinvasive Injektion: bei Kontakt mit Körperflüssigkeit verfestigt sich die Suspension zu einem halbfesten Implantat aufgrund der Wasserunlöslichkeit des Polymers.

## Charakterisierung

### Rheologie

Eine Viskosität von 200 mPa.s und das Newton'sche Fließverhalten sichern eine angemessene Applikation der injizierbaren Formulierung in der klinischen Anwendung.

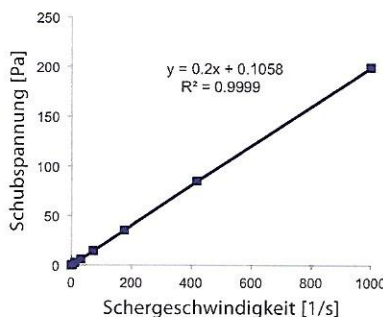


Abbildung 1: Rheologisches Verhalten der flüssigen Form.

### Temperaturmessungen

Es wurde eine SPION-induzierte Temperaturerhöhung bis zu 8 °C gemessen, welche erwartungsgemäss den Zelltod auslösen sollte.

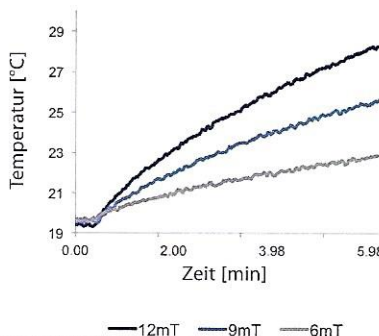
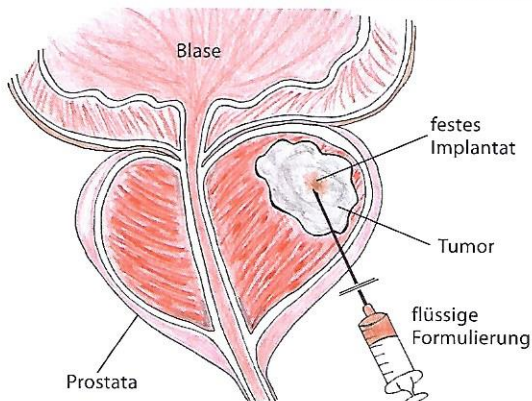


Abbildung 2: Temperaturerhöhung eines Implantats in einem magnetischen Wechselfeld bei 122 kHz.



Stella-Saphira Ehrenberger, Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, hat am diesjährigen Swiss Pharma Science Day den zweiten Preis für ihren Posterbeitrag «Local Delivery of Superparamagnetic Nanoparticles for Application of Local Hyperthermia in Cancer» erhalten. Die Gesellschaft der Schweizerischen Industrie-Apotheker(innen) (GSIA) sponserte diesen Award.

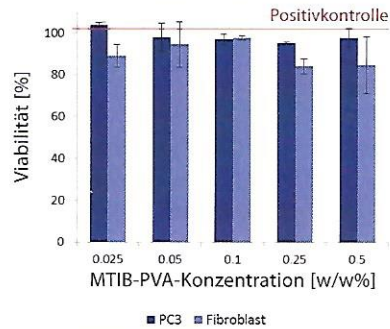


\* Ecole de Pharmacie, Université de Genève, Université de Lausanne, 1211 Genf 4



*In-vitro* Zytotoxizität

Basierend auf einem Grenzwert von 80 % Zellviabilität im Vergleich zur Positivkontrolle (unbehandelte Zellen) konnte keine signifikante Zelltoxizität des MTIB-PVA-Polymers an humanen PC3-Zellen (Prostatakarzinomzellen) und Fibroblasten (gesunde Zellen) festgestellt werden.



**Abbildung 3:** Zellviabilität, gemessen mittels WST-1-Assay nach einer Expositionszeit von 48 h.

*Mikrostruktur*

Abb. 4 A zeigt ein Beispiel eines Silica-SPION-Beads mit einer Durchschnittsgrösse von  $11,3 \pm 1,7 \mu\text{m}$ , gemessen mittels Laserbeugung. Die homogene mikroporöse Struktur eines reinen MTIB-PVA-Implantats nach Verfestigung und Lösungsmittelaustausch ist in Abb. 4 B zu erkennen. Ein MTIB-PVA-Implantat mit eingebetteten Silica-SPION-Beads behält seine gleichmässige, mikroporöse Struktur (Abb. 4 C).

**Zusammenfassung**

Die Formulierung von SPIONs eingebettet in Silica-Beads und suspendiert in eine röntgendichte MTIB-PVA-Lösung besitzt eine angemessene Injizierbarkeit. Bei Kontakt mit wässrigen Lösungen verfestigt sich das Polymer und bildet mit den eingeschlossenen Silica-SPION-Beads ein homogenes Implantat.

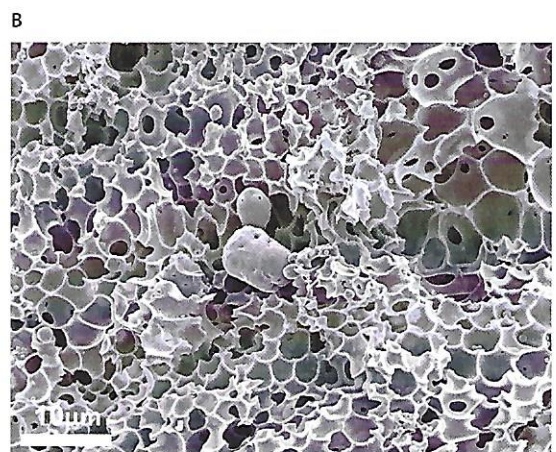
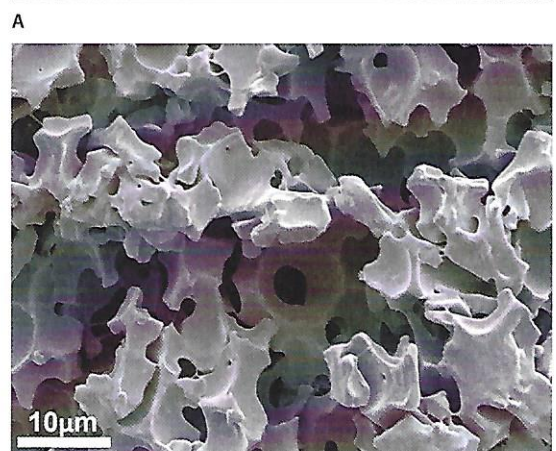
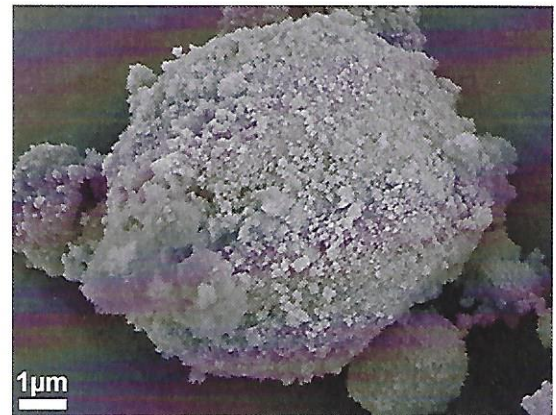
Eine geeignete Menge an Silica-SPION-Beads enthaltend, ist das Implantat in der Lage, Wärme zu erzeugen. Demzufolge ist dieser Ansatz eines in-situ-bildenden Implantats für eine Anwendung in Form von lokaler Tumor-Thermotherapie vielversprechend. ■

**Referenzen**

- [1] Malvezzi, M., et al., European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol*, 2014. 25(8): p. 1650-6.
- [2] Hildebrandt, B., et al., The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2002. 43(1): p. 33-56.

**Korrespondenzadresse**

Stella-Saphira Ehrenberger  
E-Mail: stella-saphira.ehrenberger@unige.ch



**Abbildung 4:** Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen von Silica-SPION-Beads (A), ausgehärtetem MTIB-PVA-Implantat (B) und Silica-SPION-Beads, eingebettet in MTIB-PVA-Implantat (C).

**Danksagung**

Diese Arbeit ist Teil des MagnetoTheranostics-Projekts, gesponsort vom Schweizerischen Forschungsprogramm Nano-Tera: <http://www.nano-tera.ch/projects/366.php>