

Streszczenie rozprawy doktorskiej

„Wybrane nośniki do sporządzania formulacji terapeutycznej chemioterapeutyku przydatnego w onkologii”

mgr Marlena Paździor-Heiske

Choroby nowotworowe są jednym z kluczowych wyzwań współczesnej medycyny. Charakteryzują się niekontrolowanym wzrostem i podziałem komórek w organizmie, prowadzącym do powstania guzów i zmian w tkankach. Choroby onkologiczne mają często niekorzystne rokowanie z powodu braku odpowiedniej strategii dostarczenia leku do ogniska nowotworowego. Poważnym problemem, jest wprowadzenie nowej substancji lekowej do terapii ze względu na słabą rozpuszczalność, biodostępność, toksyczność, czy trudność w dotarciu do komórek docelowych. Rozwój innowacyjnych systemów dostarczania leków opartych na biomateriałach i nanotechnologii może nie tylko zwiększyć stabilność i biodostępność leku, ale także zmniejszyć toksyczność potencjalnej substancji lekowej. Z tej przyczyny w ostatnim czasie obserwuje się intensywnie rosnące zainteresowanie terapią celowaną z wykorzystaniem różnego rodzaju nośników substancji czynnych ułatwiających transport leku z miejsca podania do miejsca działania.

Głównym celem niniejszej pracy było poszukiwanie i wyselekcjonowanie nośników do sporządzenia formulacji terapeutycznej chemioterapeutyku o potencjalnej przydatności w onkologii. W pierwszym etapie badań wykonano syntezy i analizy potencjalnych nośników. Otrzymano w ten sposób pochodne tlenków grafenu, nośniki polimerowe- hydrożele na bazie chitozanu, egzosomy, i liposomy. Po wstępnych testach do dalszych badań wybrane zostały liposomy. W ramach przeprowadzonych badań opracowano osiemnaście nowych układów liposomalnych, które stanowią innowacyjne rozwiązanie w terapii celowanej. Każdy z układów zbadano w zakresie temperatur 37°C i 41°C oraz w czterech środowiskach o wartościach pH (5,50; 6,00; 6,50; 7,40). Do przygotowania formulacji nośnik-lek wykorzystano dwa leki zatwierdzone przez FDA (Binimetynib i Doksorubicyna) oraz nową zsyntezowaną substancję chemiczną o potwierdzonej aktywności biologicznej (Chlorek 9-(N-piperazylo)-5-metylo-12(H)-chino[3,4-b][1,4]benzotiazyny). Kolejno do formulacji liposomalnej przyłączono białka HSA i dHSA w celu sprawdzenia ich wpływu na profil uwalniania leków. W celu porównania wyników eksperymentalnych z wartościami teoretycznymi zastosowano sześć modeli matematycznych. Wykonano obliczenia wartości lipofilowości wykorzystując odpowiednie programy komputerowe, a następnie porównano te wartości z danymi empirycznymi w celu określenia korelacji uzyskanych wyników. Ponadto za pomocą analizy głównych składowych (PCA) i hierarchicznej analizy skupień (HCA) zbadano tendencję do grupowania kombinacji liposomalnych. Finalnie zastosowano analizę wariancji (ANOVA), która potwierdziła statystyczny wpływ pH i zmieniającej się temperatury na charakterystykę uwalniania leku z liposomów. Z przeprowadzonych badań wynika, że w zakresie fizjologicznym temperatury organizmu pacjenta najlepsze uwalnianie leku przebiega w lekko kwaśnym środowisku. Nowo utworzone formulacje dają nadzieję na zastosowanie jako potencjalne nośniki w terapii przeciwnowotworowej.