

WSTĘP

Leczenie chorób nowotworowych wciąż stanowi ogromne wyzwanie, pomimo znacznego postępu w chemii medycznej, farmacji i medycynie. Podczas leczenia radio- czy chemioterapią poza komórkami nowotworowymi są także niszczone komórki zdrowe. Ze względu na liczne i poważne działania niepożądane stosowanych dotychczas terapii przeciwnowotworowych konieczne jest opracowywanie nowych metod leczenia nowotworów. Jednym z bardziej obiecujących rozwiązań wydaje się być zastosowanie polimerowych systemów dostarczania i kontrolowanego uwalniania substancji czynnej, w tym biodegradowalnych nośników hydrożelowych. Podanie substancji leczniczej z ich użyciem zapewnia kontrolowane uwalnianie chemioterapeutyku w miejscu występowania nowotworu, pozwala na zmniejszenie stosowanych dawek oraz ogranicza ogólnoustrojowe działania niepożądane związane z terapią przeciwnowotworową.

Analiza strukturalna

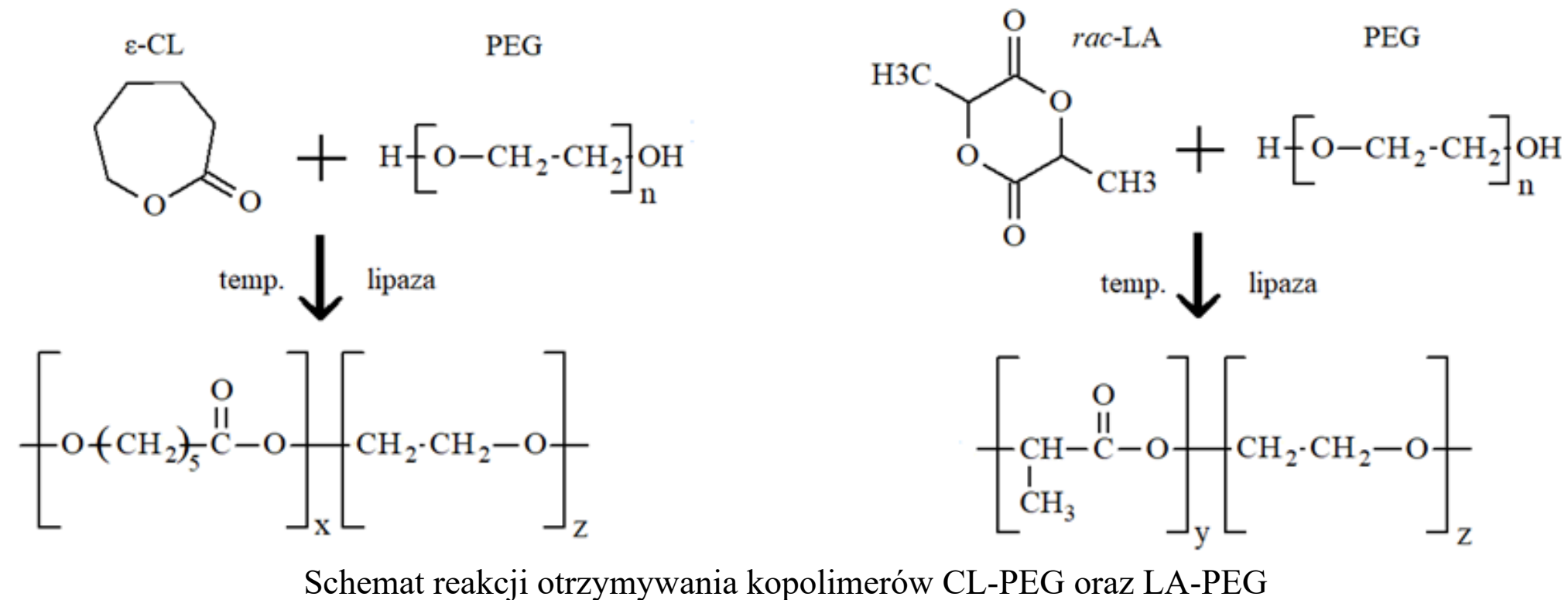
Analiza strukturalna otrzymanych kopolimerów została przeprowadzona za pomocą metody ¹H NMR. Na podstawie widm ¹H NMR obliczono procentową molową zawartość PEG w łańcuchu kopolimeru oraz procentową ilość ε-CL i rac-LA, które przereagowały podczas syntezy.

Właściwości sorpcyjne

Właściwości sorpcyjne hydrożeli wyrażano jako różnicę masy hydrożelu zawierającego roztwór buforowy o pH=7 a masę suchego hydrożelu, wyrażona w procentach.

Etap I - synteza polimerów poprzez polimeryzację z otwarciem pierścienia (ROP)

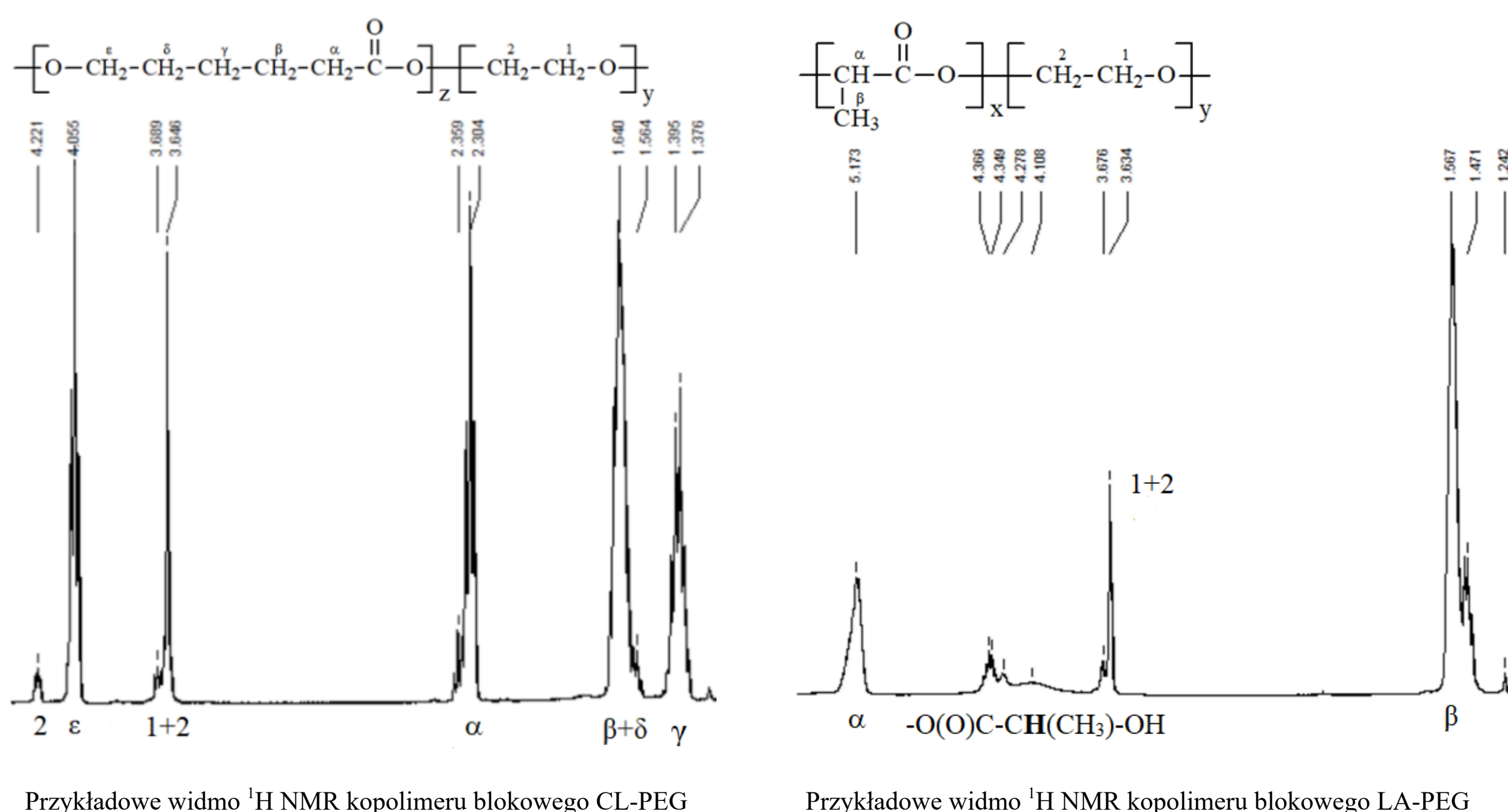
Reakcje ROP przeprowadzono dwoma metodami: „w masie” oraz „w rozpuszczalniku”. Substraty wprowadzono w atmosferze argonu. Próbkę ogrzewano przez 1 lub 2h stosując jednocześnie promieniowanie mikrofalowe o mocy 385W. Produkt polireakcji rozpuszczono w dichlorometanie i oczyszczano wytrąsając z 5% HCl. Następnie produkt suszono w temperaturze pokojowej przez kilka dni do suchej masy.



Optymalizacja warunków syntezy kopolimerów CL-PEG prowadzonej metodą "w masie"

Próbka	Moc promieniowania [W]	Czas [h]	Mon./kat. [mol/mol]	Mn PEG	CL/PEG [mol/mol]	Wydajność [%]	% mol PEG	% mol CL	Konwersja CL [%]
1	385	1	11350	300	20	18,2	19	81	93
2	385	1	11350	300	30	20,9	12	88	96
3	385	1	11350	300	40	22,8	11	89	97
4	385	1	11350	300	50	20,8	10	90	95
5	385	1	11350	300	60	19,6	9	91	97
2.2	385	2	11350	300	30	24,8	19	81	98
3.2	385	2	11350	300	40	4,4	26	74	97
4.2	385	2	11350	300	50	8,8	55	45	97

Otrzymano kopolimery ε-CL-PEG oraz rac-LA-PEG z wydajnością od kilku do około 36%. Analiza widm ¹H NMR potwierdziła strukturę otrzymanych kopolimerów.



WNIOSKI

1. Kopolimeryzacja ε-CL i PEG oraz rac-LA i PEG katalizowana enzymatycznie (*Candida antarctica*) z jednoczesnym zastosowaniem promieniowania mikrofalowego o mocy 385W prowadzi do uzyskania produktów wielkocząsteczkowych z wydajnością od kilku do około 36%.
2. Zawartość molowa PEG w łańcuchach otrzymanych kopolimerów ε-CL-PEG i rac-LA-PEG wynosi od 3 do 55%.
3. Reakcja poliaddycji wcześniej otrzymanych kopolimerów i HDI prowadzona w obecności oktanianu cyny jako katalizatora pozwala na otrzymanie hydrożeli.
4. Otrzymane hydrożele poliuretanowe charakteryzują się zdolnością do pochłaniania roztworu buforowego od 210 do 521%

CEL PRACY

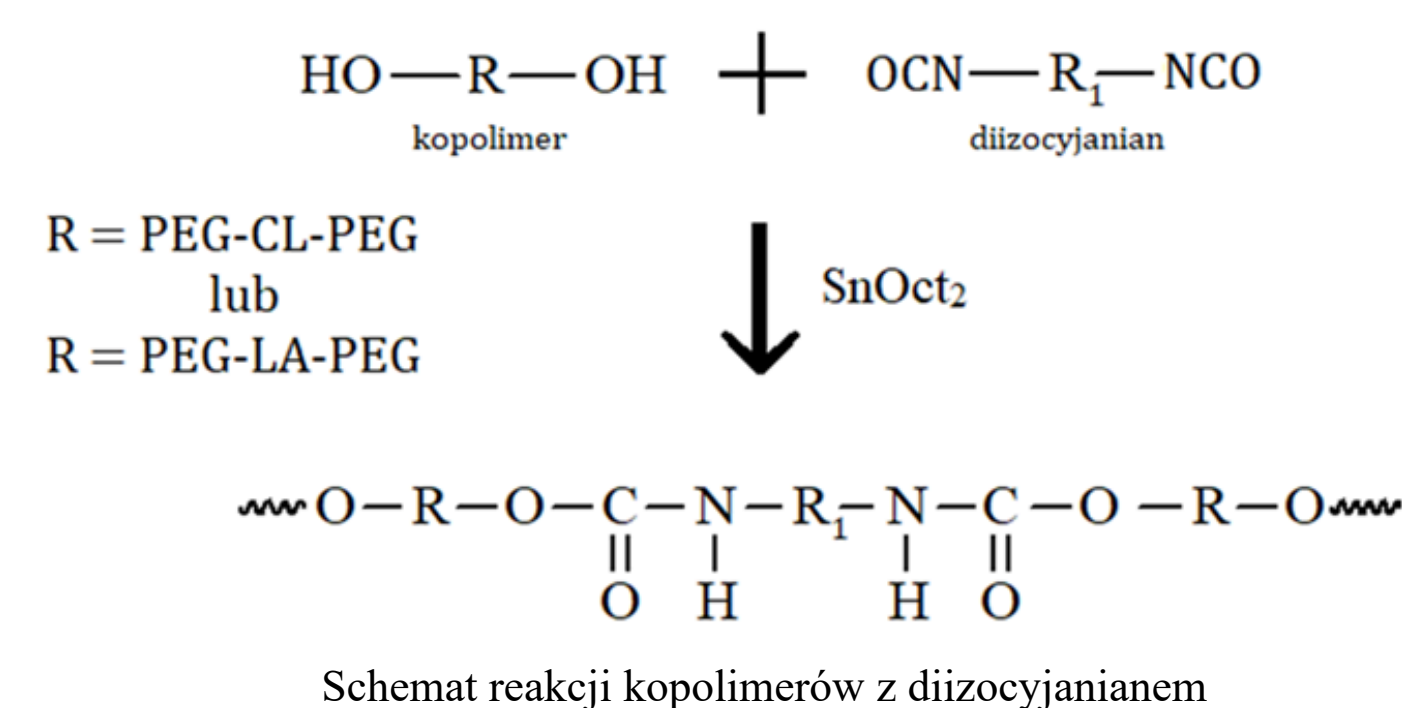
Opracowanie metody otrzymywania nowych hydrożelowych nośników paklitakselu na bazie poliuretanów charakteryzujących się kontrolowaną kinetyką uwalniania substancji czynnej.

Cele szczegółowe:

- opracowanie metody otrzymywania oligomerów glikolu polioksyetylenowego, ε-kaprolaktonu i racemicznego laktydu,
- opracowanie metody otrzymywania hydrożeli poliuretanowych na bazie zsyntetyzowanych wcześniej oligomerów,
- otrzymanie hydrożelowych nośników paklitakselu.

Etap II - otrzymanie hydrożeli poliuretanowych

Do syntezy hydrożeli wykorzystano próbki kopolimerów charakteryzujące się największą i najmniejszą zawartością PEG w łańcuchu kopolimeru. Syntezę prowadzono metodą jednoetapową. Jako katalizator zastosowano oktanian cyny, natomiast jako rozpuszczalnik – dichlorometan. Reagenty mieszano w temperaturze pokojowej przez 10 minut, a następnie ogrzewano w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez trzy dni.



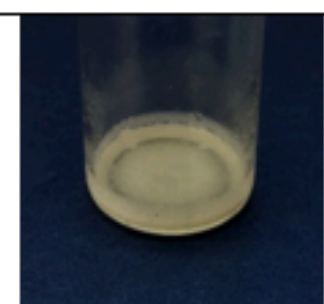

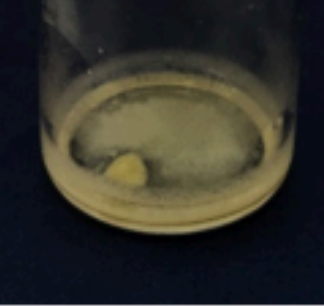
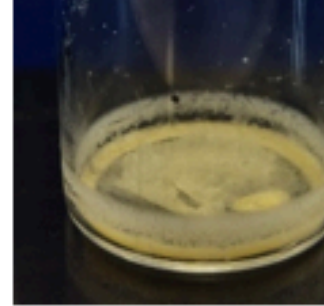
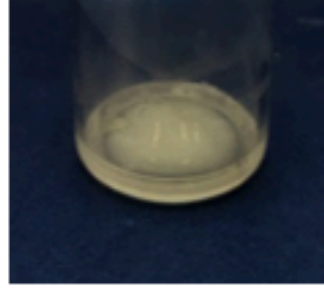
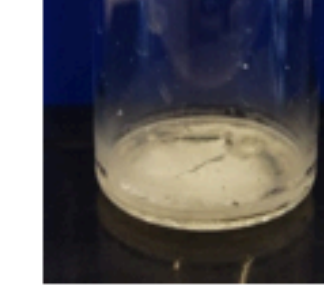
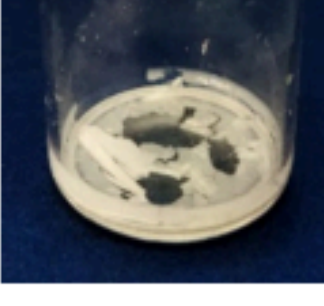
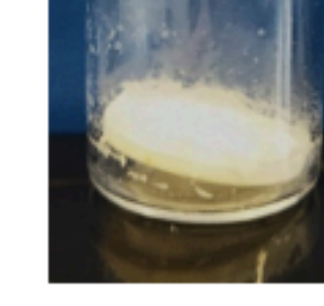
Etap III - Inkorporacja PTX do matryc hydrożelowych

W kolejnym etapie przeprowadzono proces inkorporacji PTX do układów hydrożelowych o najmniejszych i największych właściwościach sorpcyjnych. Do przygotowanych wcześniej hydrożeli poliuretanowych dodano rozpuszczony w etanolu PTX oraz roztwór buforowy o pH = 7 ± 0,05. Otrzymano hydrożele poliuretanowe zawierające 2,4-3,4% wagowy PTX.

Optymalizacja warunków syntezy kopolimerów LA-PEG prowadzonej metodą "w rozpuszczalniku"

Próbka	Moc promieniowania [W]	Czas [h]	Mon./kat. [mol/mol]	Mn PEG	LA/PEG [mol/mol]	Wydajność [%]	% mol PEG	% mol LA	Konwersja LA [%]
6	385	1	8325	300	20	35,5	27	73	83
7	385	1	8325	300	30	13,4	8	92	74
8	385	1	8325	300	40	20,4	3	97	66
9	385	1	8325	300	50	13,5	36	64	79
10	385	1	8325	300	60	15,3	7	93	77
6.2	385	2	8325	300	20	8,2	3	97	62
8.2	385	2	8325	300	40	śladowe ilości	-	-	-

Wyniki badania właściwości sorpcji przez otrzymane hydrożele

próbka	hydrożel zawierający roztwór buforowy	suchy hydrożel	%WM
4.2			210
5			293
9			252
8			521

5. Otrzymano hydrożelowe nośniki PTX zawierające 2,4-3,4% wagowy substancji czynnej.
6. Istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad enzymatyczną kopolimeryzacją ε-CL i PEG oraz rac-LA i PEG z jednoczesnym wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego w celu uzyskania wyższych wydajności procesu.
7. Czas procesu enzymatycznej polimeryzacji z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego (1, 2h) jest zdecydowanie krótszy niż w przypadku znanej polimeryzacji enzymatycznej wymagającej prowadzenia polireakcji w czasie kilku dni lub tygodni.