



WARSZAWSKI  
UNIwersYTET  
MEDYCZNY

# Hydrożelowe systemy dostarczania i kontrolowanego uwalniania paklitakselu – synteza, badania strukturalne i fizykochemiczne

Marta Wronikowska

Opiekun naukowy pracy: dr. n. farm. Adam Kasiński  
Promotor pracy: prof. dr hab. inż. Marcin Sobczak

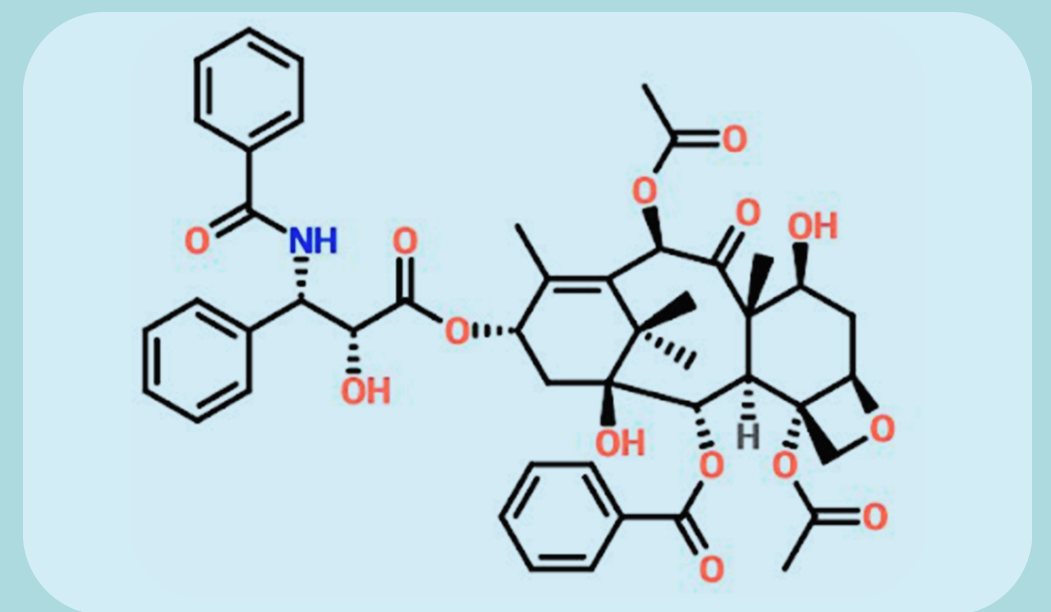
Nowotwory stanowią jeden z głównych przyczyn śmierci na całym świecie. Jedną ze strategii prowadzenia terapii przeciwnowotworowej, mającą na celu zwiększenie skuteczności leczenia, z jednoczesną minimalizacją występowania działań niepożądanych, jest wykorzystanie **systemów dostarczania substancji leczniczych (DDSs)**. Nośniki tego typu pozwalają na **uwalnianie substancji czynnej w sposób przedłużony i kontrolowany**.

## CEL PRACY:

Synteza kopolimeru poloksameru 407 (P407) z węglanem trimetylenem (TMC), charakterystyka jego właściwości i struktury oraz próba opracowania przy jego użyciu hydrożelowych nośników uwalniających paklitaksel w sposób kontrolowany.

## PAKLITAKSEL

- alkaloid terpenowy typu taksan
- wyizolowany z kory cisa krótkolistnego *Taxus brevifolia*
- wskazania do stosowania:  
rak jajnika, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, mięsak Kaposiego (AIDS)
- mechanizm działania: hamowanie podziałów komórkowych



## SYNTEZA KOPOLIMERU

### Synteza ROP

#### Polimeryzacja z Otwarciem Pierścienia

- substraty:  
poloksamer P450  
węglan trimetylen (TMC)
- katalizator:  
acetyloacetonian cyrkonu(IV)

$$\text{convTMC} = \frac{IF}{I_{Y\text{mono}} + IF} \cdot 100\%$$

$$I_{Y\text{mono}} = \frac{IX\text{mono}}{2}$$

$$n_{TMC} = 48,75 \cdot \frac{IF}{IC}$$

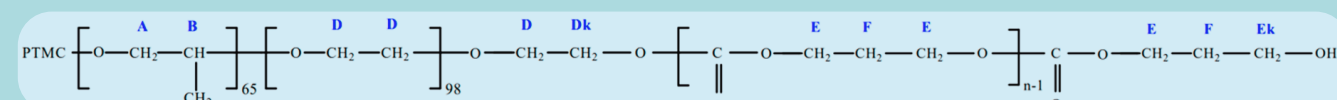
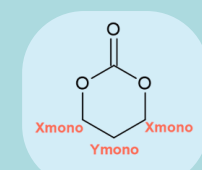
$$M_{TMC} = n_{TMC} \cdot 102,1 \cdot 2$$

$$M_{\text{polimeru}} = 2M_{TMC} + 12600$$

## ANALIZA PRODUKTÓW Widma 1H NMR

- Potwierdzenie struktury poliestru
- Oszacowanie czystości produktu
- Obliczenie konwersji TMC
- Obliczenie długości łańcuchów TMC

## MODEL OPTYMALIZACYJNY



W celu ustalenia optymalnych warunków syntezy zastosowano metodę planowania eksperymentów opartą na planie czynnikowym.

- Zmienne:  
z1 – czas polireakcji (min.)  
z2 – stosunek monomeru do katalizatora  
z3 – stosunek monomeru do makroinicjatora
- Zmienne wyjściowe:  
y1 – konwersja monomeru  
y2 – zawartość TMC w łańcuchu polimeru

### Konwersja procesu (y1)

$$y1 = b0 \pm b1x1 \pm b2x2 \pm b3x3$$

### Zawartość TMC w łańcuchu polimeru (y2)

$$y2 = b0 \pm b1x1 \pm b2x2 \pm b3x3$$

NR	ZMIENNE KODOWANE			OTRZYMANE		OBLICZONE	
	X1	X2	X3	Y1	Y1'	Y2	Y2'
1	-1	-1	-1	94	93,9	17,9	18,9
5	-1	-1	1	97	95,2	41,8	42,3
10	0	0	0	93	94,8	28,7	29,2

## OTRZYMANIE PRODUKTU

temperatura: 120°C m P407 - 2g  
czas: 72h m TMC - 648mg  
M TMC/kat = 250 m kat. - 12,4mg

M kopolimeru = 17 000g/mol  
n TMC - 43  
convTMC = 93%

## WNIOSKI

- W wyniku reakcji ROP otrzymano kopolimery PTMC-poloksamer-PTMC
- Otrzymane poli(etero-węglany) badano pod kątem ich budowy i właściwości, co pozwoliło na optymalizację warunków polimeryzacji
- Preferowaną metodą syntezy kopolimerów jest synteza „w masie”
- Optymalne warunki syntezy to temp. 120°C i czas 72h