

STRESZCZENIE

Choroby nowotworowe stanowią jedno z największych wyzwań stojących przed współczesną nauką. Pomimo ogromnego rozwoju nauk biomedycznych, skuteczność terapii przeciwnowotworowej wciąż pozostaje niewystarczająca, czego dowodem są dostępne statystyki prowadzone na całym świecie. Głównym problemem związanym z farmakoterapią nowotworów jest wysoka toksyczność cytostatyków oraz ich ogólnoustrojowa biodystrybucja. Wiąże się to ze zbyt małym stężeniem substancji czynnej w tkance docelowej, które nie zapewnia odpowiedniej efektywności leczenia, przy jednoczesnym występowaniu poważnych działań niepożądanych. Jedną z metod na rozwiązanie wspomnianego problemu jest zastosowanie innowacyjnych, lokalnych systemów dostarczania substancji czynnych (LDDSs), uwalniających cytostatyki lokalnie, w sposób przedłużony i kontrolowany, z kinetyką bliską kinetyce zerowego rzędu. Zastosowanie tego typu rozwiązań zwiększa skuteczność terapii oraz zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Hipertermia jest metodą wykorzystującą obniżoną tolerancję komórek nowotworowych na podwyższoną temperaturę (rzędu 41 - 46°C). Istnieją doniesienia informujące, że chemioterapia prowadzona w skojarzeniu z hipertermią prowadzi do znacznego zwiększenia skuteczności terapii przeciwnowotworowej w sposób synergistyczny.

Interesującą klasą biomateriałów są hydrożele wrażliwe na bodźce (ang. *smart hydrogels*). Są to układy zmieniające swoje właściwości w odpowiedzi na różnego rodzaju bodźce, takie jak temperatura, pH, światło, pole magnetyczne, pole elektryczne czy bodźce biologiczne. Wykorzystanie tego typu materiałów jako nośników substancji czynnych pozwala na opracowanie LDDSs o unikalnych właściwościach.

Głównym celem pracy było otrzymanie innowacyjnego, hydrożelowego LDDSs wrażliwego na temperaturę i zmienne pole magnetyczne, umożliwiającego innowacyjną chemioterapię skojarzoną z hipertermią. Zgodnie z założeniami, system tego typu powinien być implantowany doguzowo za pomocą wstrzyknięcia i tworzyć półstałą matrycę uwalniającą substancje czynne w sposób przedłużony i kontrolowany, z kinetyką zbliżoną do zerowego rzędu.

W ramach niniejszego projektu otrzymano biodegradowalne kopolimery blokowe ϵ -kaprolaktonu (CL) i laktydu (LA) w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP), w obecności glikolu polioksyetylenowego (PEG) jako koinicjatora oraz acetyloacetonianu cyrkonu(IV) ($Zr(acac)_4$) jako katalizatora. Strukturę otrzymanych kopolimerów scharakteryzowano za pomocą metod 1H i ^{13}C NMR. Wykorzystując metodę 1H NMR oraz chromatografię żelową (GPC) wyznaczono średnią masę molową oraz współczynnik dyspersji (\mathcal{D}) produktów polimeryzacji. Przeanalizowano także właściwości fizykochemiczne, określając zdolność otrzymanych kopolimerów do tworzenia hydrożeli termowrażliwych. Potwierdzono brak cyto- i genotoksyczności otrzymanych matryc polimerowych oraz wyznaczono profile uwalniania z nich modelowych substancji przeciwnowotworowych w warunkach *in vitro*.

W celu uzyskania wrażliwości LDDSs na zmienne pole magnetyczne otrzymano nanocząstki tlenku żelaza o właściwościach magnetycznych (MIONs) metodą współstrącania. Cząstki zbadano wykorzystując metodę rozpraszania światła laserowego (DLS), magnetometr oscylacyjny (VSM) oraz transmisyjny mikroskop elektronowy (TEM). Wyznaczono współczynnik absorpcji swoistej (SAR) oraz określono zdolność do wywoływania hipertermii.

W ostatnim etapie pracy do matryc hydrożelowych o optymalnych właściwościach inkorporowano MIONs oraz paklitaksel (PTX). Stwierdzono, że opracowane LDDSs uwalniają substancję czynną w sposób przedłużony i kontrolowany, z kinetyką zbliżoną do zerowego rzędu, co potwierdzono za pomocą modeli matematycznych; przeanalizowany został również mechanizm tego procesu.

Opracowane systemy wykazują obiecujące właściwości jako potencjalne LDDSs do zastosowań biomedycznych; w kolejnych etapach pracy zostaną one poddane badaniom aplikacyjnym prowadzonym w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*.

Słowa kluczowe: hydrożele inteligentne, lokalne systemy uwalniania substancji czynnych, polimery biodegradowalne, nanocząstki magnetyczne, hipertermia, 5-fluorouracyl, paklitaksel.