

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra farmaceutické technologie

Doktorský studijní program Farmaceutická technologie

Kandidátka / kandidát Mgr. Barbora Boltnarová

Školitelka / školitel prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Konzultantka / konzultant PharmDr. Ondřej Holas, Ph.D.

Název disertační práce Příprava a hodnocení nanoformulací pro cílenou distribuci léčiv

Nanotechnologie představují revoluční přístup v oblasti doručování léčiv, neboť umožňují přesné cílení a řízené uvolňování terapeutických látek. Záněty jater jsou rostoucím celosvětovým zdravotním problémem, který vyžaduje inovativní léčebné strategie. Glukokortikoidy (GK), vysoce účinné protizánětlivé látky, jsou široce využívány v terapii, jejich aplikace je však spojena se závažnými vedlejšími účinky vyplývajícími z nespécifické distribuce do tkání a buněk. Makrofágy, hrají klíčovou roli při rozvoji zánětu, představují atraktivní cíl pro cílenou terapii GK. Tato studie se zaměřila na vývoj biodegradabilních nanosfér (NS) z poly(mléčné-ko-glykolové) kyseliny (PLGA) pro doručování GK, specificky cílené na jaterní makrofágy, s důrazem na zlepšení bezpečnosti a účinnosti terapie zánětů jater.

V první fázi byly PLGA NS optimalizovány s použitím Rhodaminu B (RhB) jako modelové látky. NS byly připraveny dvěma metodami: metodou nanoprecipitace (NPM) a emulzní odpařovací metodou (ESE), přičemž byly použity různé typy PLGA polymeru. NS s RhB připravené metodou NPM vykazovaly optimální vlastnosti, včetně velikosti v rozmezí 100-300 nm, což vedlo ke zvýšenému vychytávání makrofágy. In vitro experimenty byly provedeny s makrofágy izolovanými z kostní dřene (BMM) a buněčnými liniemi hepatocytů (HepG2, AML-12). NS prokázaly vynikající biokompatibilitu hodnocenou pomocí MTS testu u všech použitých buněčných linií. V experimentech zaměřených na vychytávání NS buňkami vykazovaly NS zvýšenou akumulaci v makrofázích ve srovnání s hepatocytárními buněčnými liniemi. Navíc nedocházelo k významné imunitní stimulaci, což bylo analyzováno pomocí RT qPCR.

V další fázi studie byl dexametazon acetát (DA) použit jako GK náplň nanosfér, přičemž bylo dosaženo až 19% účinnosti zapouzdření léčiva hodnocené pomocí HPLC a postupného uvolňování léčiva po dobu 72 hodin. In vitro experimenty s buněčnými liniemi makrofágů (BMM, THP-1 a J774.2) ukázaly efektivní internalizaci NS s DA a významné snížení mRNA exprese prozánětlivých cytokinů Tnf- α a Il-1 β bez zjevné cytotoxicity. In vivo studie potvrdily specifickou akumulaci NS s DA v játrech po intravenózním (i.v) podání u myších modelů, přičemž lokalizace byla zejména v jaterních makrofázích. Tato zjištění byla vyhodnocena pomocí průtokové analýzy, zobrazovacího systému IVIS a fluorescenční mikroskopie tkáňových preparátů. Tyto výsledky potvrzují potenciál PLGA nanonosičů jako systému k cílenému doručení GK, který slibuje vyšší účinnost a snížení vedlejších účinků ve srovnání s konvenčními terapiemi GK.