

Abstrakt

Hlavním cílem práce je design a syntéza nových antimykobakteriálně aktivních molekul. Vzhledem k vzrůstajícímu výskytu MDR-TB kmenů je v současné době výzkum nových léčiv proti tuberkulóze velmi aktuální. Předkládaná dizertační práce je rozdělena do dvou částí; první se týká aminopolysacharidu chitosanu a možnosti jeho spojení s vhodnými antituberkulotiky a barvivy, druhá část se zabývá obměnami molekul současných antituberkulotik.

Díky jedinečné struktuře a fyzikálně-chemickým vlastnostem má chitosan široké uplatnění. Používá se jako nosič léčiv s kontrolovaným uvolněním aktivní látky v místě účinku. Úvodní část práce podává přehled molekulárních modifikací chitosanu jako proléčiva s antibakteriální, protinádorovou a antioxidační aktivitou. Za účelem snížení hepatotoxicity antimykobakteriálních léčiv byly připraveny deriváty chitosanu ve spojení s antituberkulotiky první nebo druhé řady. Látky vykazovaly MIC 125 $\mu\text{g/mL}$ proti *M. tbc.*, *M. avium* a *M. kansasii*, což je v souladu s procentem navázaného léčiva. Je zajímavé, že meziproduct *O*-karboxymethyl chitosan prokázal dokonce lepší MIC proti *M. tbc.* a *M. avium*. Z toho lze usuzovat, že biologická aktivita derivátů chitosanu je založena jak na inhibičním efektu použitých antituberkulotik tak na stupni deacetylace chitosanu. U všech testovaných derivátů se neprojevil cytotoxický účinek na PBMC krevní buňky ani na Hep G2 buněčnou linii, což znamená, že chitosan má schopnost snížit cytotoxicitu antimykobakteriálních léčiv.

Chitosan byl dále použit jako vhodný nosič fotosenzitivních barviv za účelem fotoantibakteriální aktivity při léčbě a hojení ran. Bohužel kvalita nanovláken vyrobených z derivátu chitosanu a bengálské červeně nebyla dostačující pro další použití.

Pomocí průtokového cytometru byla provedena studie fagocytózy fluorescenčně značeného chitosanu. Podle očekávání projevily fagocytární aktivitu imunitní buňky monocyty a makrofágy, které hrají důležitou roli jako hostitelé mykobakterií při latentní tuberkulóze.

Druhá část práce byla zaměřena na spojení dvou aktivních molekul snadno hydrolyzovatelným methinovým můstkem. Jako první série byly syntetizovány fluorované hydrazony benzoové kyseliny v kombinaci s PAS, CPX, NFX, PZA. Jejich antimykobakteriální aktivita proti MDR-TB (MIC = 0.5 $\mu\text{g/mL}$) byla vyšší než u INH. Pomocí studie měření stability bylo zjištěno, že ani po 48 hodinách při neutrálním pH a také v krevní plasmě získané z potkanů nedocházelo k rozkladu látek. Tento fakt může být využit pro zlepšení biodostupnosti léčiva v místě účinku.

Druhá série hydrazonů, které obsahovaly isoniazid spojený s aniliny s elektron-akceptorními substituenty přes methinový můstek, vykazovala podobnou biologickou aktivitu jako standard INH. Lipofilita těchto derivátů je vyšší než u isoniazidu, což by mohlo vést k efektivnějšímu transportu aktivní molekuly přes buněčné membrány.