

Abstrakt:

Tato diplomová práce přináší nové poznatky o designu, syntéze, fyzikálně-chemické charakterizaci a biologické aktivitě nových hvězdicovitých konjugátů založených na HPMA zamýšlených k léčbě pevných nádorů.

V současnosti je popsáno mnoho různých vodorozpustných systémů určených k transportu léčiv založených na *N*-(2-hydroxypropyl)metakrylamidových (HPMA) kopolymerech. V této práci popisujeme syntézu a fyzikálně-chemickou charakterizaci vysokomolekulárních hvězdicovitých konjugátů založených na HPMA polymerních nosičích s nízkou disperzitou připravených kontrolovaným “roubováním” HPMA kopolymerů na PAMAM dendrimerové jádro. S cílem udržet disperzitu nosiče léčiva pokud možno co nejnižší, bylo pro syntézu nových HPMA kopolymerů použita nová metoda polymerizace: Reversible Addition-Fragmentation Chain transfer (RAFT) polymerisation. Konečné reaktivní skupiny polymerních prekurzorů byly následně použity pro “roubování” na PAMAM jádro pomocí karbodiimidové kondenzace, případně 1,3-cykloadice azidu na trojnou vazbu vedoucí k syntéze hvězdicovitých vysokomolekulárních nosičů léčiv.

Popsaný postup syntézy umožňoval přípravu hvězdicovitých konjugátů o M_w mezi $1 \cdot 10^5$ a $3 \cdot 10^5$ g/mol a o nízké distribuci M_w . Modelové léčivo doxorubicin (Dox) bylo vázáno kovalentně přes hydrazonovou spojku senzitivní k pH k polymernímu nosiči, která prokazuje vysokou stabilitu v prostředí podobnému krevnímu oběhu (pufr, pH 7,4) a naopak je snadno štěpena v prostředí simulující prostředí uvnitř endozomů a lysozomů nádorových buněk (pH 5 – 6). Disulfidová spojka mezi HPMA kopolymerem a PAMAM dendrimerovým jádrem umožňuje degradaci vysokomolekulární struktury v cytosomálních kompartmentech nádorových buněk na polymerní fragmenty schopné eliminace glomerulární filtrací z těla.

Vysokomolekulární nosiče, polymerní nosiče ($3 \cdot 10^4$ g/mol) a volný Dox byly testovány *in vitro* a *in vivo* pro cytostatický efekt a protinádorový účinek. Nově syntetizovaný vysokomolekulární polymerní nosič prokázal nejvyšší efektivitu při léčbě EL4 T-buněčného lymfomu v myších.