

Souhrn

Předkládaná práce byla zaměřena na přípravu systémů pro cílenou distribuci polyenových antimykotik. Cílem byla příprava kovalentních pH-senzitivních konjugátů modifikovaných poly(ethylenglykolů) s amfotericinem B (AmB). Byla vypracována metodika přípravy modifikovaných poly(ethylenglykolů), které ve své struktuře obsahovaly aromatické acidolabilní spojky polymer–léčivo, které umožňují uvolnění léčiva v prostředí se sníženým pH. K zavedení těchto spojek bylo využito modifikace terminálních skupin poly(ethylenglykolu). K tomuto účelu byly zvoleny tři přístupy:

- 1) tvorba nebiodegradabilní éterové vazby s 4-hydroxybenzaldehydem
- 2) acylace koncových hydroxylových skupin polyethylenglykolu 4-formylbenzoovou kyselinou
- 3) acylace koncových aminoskupin α -methoxy- ω -aminopoly(ethylenglykolu) a α , ω -diaminopoly(ethylenglykolu) 4-formylbenzoovou kyselinou

K vazbě léčiva na polymer byla využita primární aminoskupina mykosaminu, cukerné sloužky AmB, která je schopna vytvářet iminové vazby s aromatickými aldehydickými skupinami. Klíčovou částí studie tvořilo studium stability připravených konjugátů za různých fyziologických podmínek. Jako modelová prostředí byly zvoleny fosfátové pufrы o pH 7,4 a 5,5. Studována byla i stabilita konjugátů v krevní plazmě a krevním séru. Dalším dílčím cílem této práce byla příprava blokových kopolymerů poly(ethylenglykolu) a polyaminokyselin. Trojblokový kopolymer poly(L- α -lysin)-*blok*poly(ethylenglykol)-*blok*-poly(L- α -lysin) byl využit pro přípravu pH-senzitivního konjugátu s AmB. Primární aminoskupiny polyamidové části kopolymeru byly nejprve modifikovány acylací 4-formylbenzoovou kyselinou, která sloužila jako aromatická spojka umožňující vazbu AmB. U připraveného konjugátu byla rovněž provedena studie stability za různých fyziologických podmínek. U připravených konjugátů byly provedeny studie zaměřené na projevy akutní toxicity *in vivo*.

Posledním úkolem řešeným v rámci této práce bylo provedení studie zabývající se fyzikálně-chemickými vlastnostmi blokových kopolymerů poly(ethylenglykolu) a polyaminokyselin. K účelům této studie byl připraven dvoublokový kopolymer α -methoxypoly(ethyleneglykol)-*block*-poly(L- α -glutamové) kyseliny. Během experimentů byly sledovány změny v sekundární struktuře tohoto kopolymeru v závislosti na pH roztoku. Studie měla prokázat možnost využití připraveného chirálního polymeru jako aditiva umožňujícího dělení směsí enantiomerů krystalizací.