

SOUHRN

Wilsonova choroba je vrozené onemocnění metabolismu mědi, při kterém dochází k jejímu ukládání v organismu, zejména v játrech, mozku a ledvinách. Současná léčba je založena na použití tradičních nízkomolekulárních chelátorů mědi a vysokých dávek solí zinku, které bohužel způsobují mnoho závažných nežádoucích účinků kvůli systémovému působení.

Cílem této disertační práce je snaha o zlepšení léčby Wilsonovy nemoci pomocí polymerních nosičů. Velikost polymerních částic v řádech desítek mikrometrů by měla zajistit nevstřebatelnost léku po perorálním podání. Jako polymerní matrice byly pro tuto práci použity jak syntetické mikročástice poly(glycidyl methakrylátu-co-ethylén dimethakrylátu), tak přírodní mikrokrytalická celulóza a zesíťovaný chitosan. Jako specifické chelátory mědi byly zvoleny N,N-di(2-pyridylmetyl)amin, triethyltetraamin a 8-hydroxychinolin, které dokážou s vysokou účinností komplexovat měďnaté kationty. Principem navrhované léčby je, že polymerní nosič s navázaným chelátorem adsorbuje měď v zažívacím traktu organismu přímo z potravy a díky nevstřebatelnosti se celý komplex vyloučí ven z těla spolu se stolicí. Tím se prakticky eliminují systémové nežádoucí účinky.

Jako první byla testována schopnost adsorpce mědi za podmínek simulujících prostředí žaludku a střeva a dále pak i stabilita polymerního komplexu v takovém prostředí. Dále se zjišťovala nevstřebatelnost a biodistribuce polymerů s navázanými chelátory po perorálním podání za podmínek in vivo u laboratorních zvířat pomocí radioaktivních značek ^{125}I a ^{64}Cu . U syntetických polymerních mikročástic byl navíc proveden i dlouhodobý experiment, jehož cílem bylo ověřit terapeutický efekt a schopnost dostatečně snížit obsah mědi v organismu po perorálním podávání.

Ukázali jsme, že všechny použité typy polymerních nosičů jsou téměř stoprocentně nevstřebatelné ze zažívacího traktu po perorálním podání u laboratorních zvířat. Testy za simulovaných podmínek rovněž potvrdili vysoce účinnou komplexaci mědi a dostatečnou stabilitu polymerních komplexů. Nejdůležitějším výsledkem pak bylo zjištění, že syntetické polymerní mikročástice dokázaly u laboratorních zvířat se statistickou významností snížit obsah mědi, což je nutný požadavek terapie.

Klíčová slova: polymerní mikročástice, chelátory měďných kationtů, Wilsonova choroba, nevstřebatelnost polymerních komplexů, perorální aplikace, terapeutický účinek, laboratorní zvířata, radioaktivní isotopy ^{125}I a ^{64}Cu .