

Farmakokinetika intramuskulárně aplikovaných termoresponzivních polyakrylamidů

Autor:

Ondřej Groborz

Vedoucí práce:

doc. Mgr. Martin Hrubý, Ph.D., DSc.

Ústav makromolekulární chemie,
Akademie věd České republiky

Konzultanti:

Ing. Pavel Švec

RNDr. Lenka Loukotová, PhD.

Abstrakt

Roztoky některých polymerů vykazují dolní kritickou rozpouštěcí teplotu (lower critical solution temperature, LCST). Takové polymery za určitých podmínek vytvářejí homogenní roztoky, ale jakmile teplota roztoku překročí kritickou teplotu (cloud point temperature, T_{CP}), dojde k fázové separaci. Pro tyto polymery bylo navrženo nespočet aplikací v rámci medicíně chemie a medicíny, například *in situ* formovaná depa pro radioterapii (brachyterapii), *in situ* formovaná depa pro protražované uvolňování léčiv, imunoradiotherapie, injekční thermogelling pro tkáňová inženýrství a pěstování buněčných kultur, tracersy pro magnetickou rezonanci (MRI) a mnoho dalších. Navzdory četným navrženým využitím a rozsáhlému výzkumu těchto polymerů, farmakokinetika injektovaných termoresponzivních polymerů stále není dostatečně dobře prozkoumána.

V této práci se věnujeme syntéze a důkladné fyzikálně-chemické charakterizaci čtyř různých termoresponzivních polyakrylamidů, konkrétně poly(*N*-(2,2-difluoroethyl)akrylamidu), poly(*N*-isopropylakrylamidu), poly(*N,N*-diethylakrylamidu), a poly(*N*-akryloylpyrrolidinu) za fyziologicky relevantních podmínek. Následně sledujeme biodistribuci a farmakokinetiku těchto polymerů v myším modelu po intramuskulárním podání. Na základě získaných dat navrhujeme fyziologický model pro farmakokinetiku a hledáme korelace různých fyzikálně-chemických parametrů polymerů s pozorovanou farmakokinetikou a *in vitro* chováním. Naše závěry je možné použít k návrhu polymerů s definovanou farmakokinetikou pro zvolené medicíně chemické aplikace.

Klíčová slova: polyakrylamidy, termoresponzivní, farmakokinetika, *in vivo*, polymery, biodistribuce, fluorescence