

Izabela Domańska

Tytuł:

Sterylizacja radiacyjna implantacyjnych postaci leków przeciwnowotworowych

Streszczenie

Choroby nowotworowe są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na całym świecie. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO), najczęstszą przyczyną zachorowań na nowotwory w 2020 r. były nowotwory piersi (2,26 miliona nowych przypadków) i płuc (2,21 miliona nowych przypadków). Rak płuc był również najczęstszą przyczyną zgonów (1,8 miliona zgonów).

W przypadku nowotworów piersi, wczesne wykrycie pozwala zastosować terapie mogące prowadzić do pełnego wyleczenia (685 tys. zgonów odnotowanych w 2020 r.). Tym samym, niezwykle ważne jest poszukiwanie nowych substancji leczniczych i praca nad opracowaniem nowych formułacji znanych już cytostatyków.

Paklitaksel (PTX) jest substancją leczniczą o działaniu cytostatycznym. Jest wykorzystywany m.in. w leczeniu nowotworów piersi, raka jajnika, niedrobnokomórkowego raka płuc i mięsaka Kaposi'ego. Jednakże, ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie, jego zastosowanie jest utrudnione. Rozwiązaniem tego problemu mogą być systemy terapeutyczne o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej. Na szczególną uwagę zasługują nanocząstki otrzymywane z biodegradowalnych i biokompatybilnych poliestrów alifatycznych, które po wprowadzeniu do organizmu są rozkładane metabolicznie do prostych związków nietoksycznych. Odpowiednio opracowane nośniki substancji leczniczej charakteryzują się wyjątkową farmakokinetyką, precyzyjnym transportem substancji leczniczej w organizmie oraz zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia efektów ubocznych. Proces sterylizacji polimerowych nanocząstek może być jednak utrudniony. Poliestry są termicznie niestabilne, co w znacznym stopniu redukuje liczbę potencjalnie dostępnych technik końcowej sterylizacji. Tym samym, niezwykle ważne jest znalezienie efektywnej metody sterylizacji, która nie powodowałaby znaczącej zmiany struktury oraz właściwości fizykochemicznych sterylizowanych materiałów.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było zbadanie wpływu promieniowania jonizującego w odniesieniu do możliwości zastosowania fotonów γ i wiązki elektronów (EB) przy użyciu dawki 25 kGy jako potencjalnej metody sterylizacji opracowanych poliestrowych systemów terapeutycznych o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej. Otrzymane zostały nowe poliestrowe nośniki substancji leczniczej, zdolne do kontrolowanego uwalniania PTX. Proces syntezy poliestrów prowadzony był metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ang. *ring opening polymerization*, ROP) L-laktydu (L-LA), ϵ -kaprolaktonu (CL) oraz glikolidu (GA) w obecności 2-etyloheksanianu bizmutu (BiOct_3) jako katalizatora. Otrzymane polimery nie wykazywały cyto- i genotoksyczności, co jest warunkiem krytycznym w zastosowaniach

biomedycznych. Niniejsza praca badawcza zawiera kompleksowe badania wpływu promieniowania jonizującego na strukturę i właściwości fizykochemiczne opracowanych poliestrowych nośników PTX, a w szczególności, wpływu na kinetykę uwalniania z nich substancji leczniczej. Zmiany te zostały omówione w odniesieniu do procesów radiacyjnych zachodzących w polimerach poddanych działaniu promieniowania jonizującego (degradacja i sieciowanie).

Słowa kluczowe: nanocząstki, sterylizacja radiacyjna, wiązka elektronów, promieniowanie γ , paklitaksel, polimery biodegradowalne, poliestry alifatyczne, systemy dostarczania substancji leczniczej