

Nosičové systémy na bázi hydrofobizovaného hyaluronanu



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



EVROPSKÁ UNIE

EVROPSKÝ FOND
PRO REGIONÁLNÍ ROZVOJ
INVESTICE DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI



2007-13
OP Výzkum a vývoj
pro inovace

Nosič

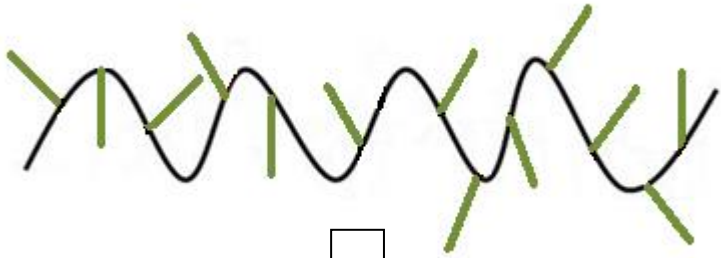
- matrice, která něco „nese“

Polymerní (hyaluronan)

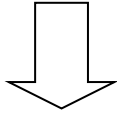
Aktivní látka (léčivo)

- zajistí rozpustnost aktivní látky a transport na určité místo

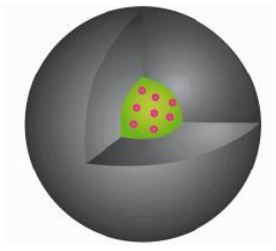
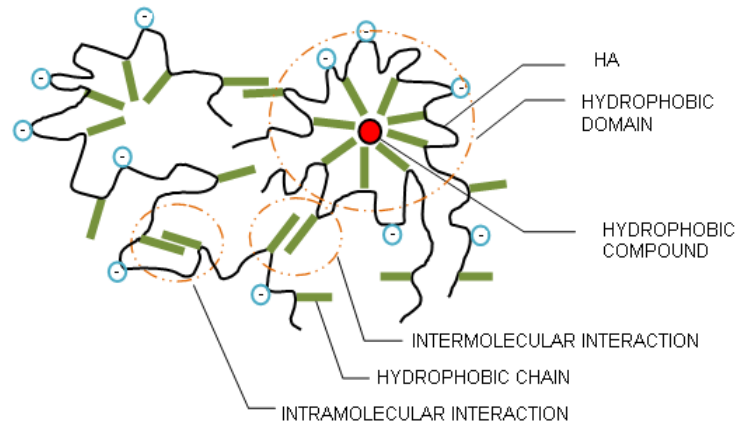
Podstata nosičů – tvorba „micelárních“ útvarů



hydrofobizovaná HA



0.001-0.004 mg/mL



„micelární“ struktura

velikost 20-100 nm

- rozpustné ve vodných a solných roztocích

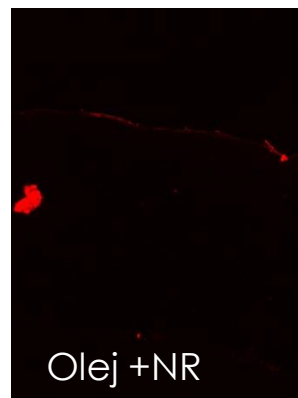
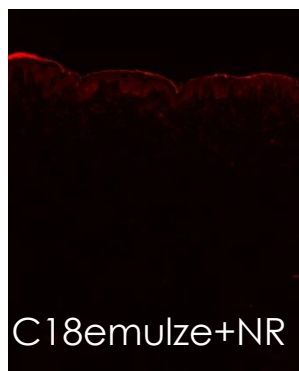
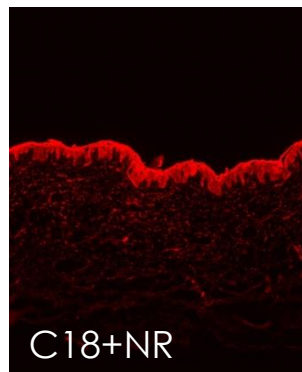
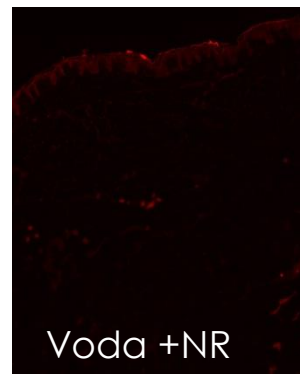
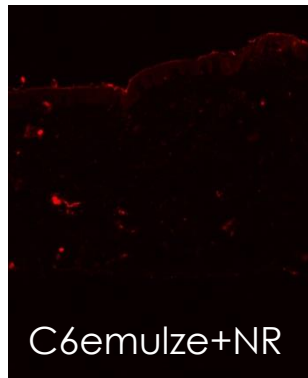
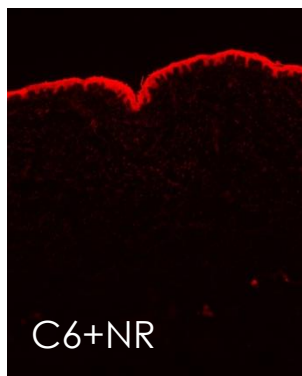
Příklady navázaných látek



Nekovalentní vazba aktivních látek (nedochází ke změně struktury)

- Fluorescenční značky – Nilská červeň, 7-AAD, kurkumin
- Cytostatika – paklitaxel, doxorubicin
- Antimykotika – amfotericin b
- Kosmeticky aktivní látky – koenzym Q10, ethyl ferulát, cholesterol
- Nanočástice - SPIONY

Nosičový transport látek do kůže a sliznic

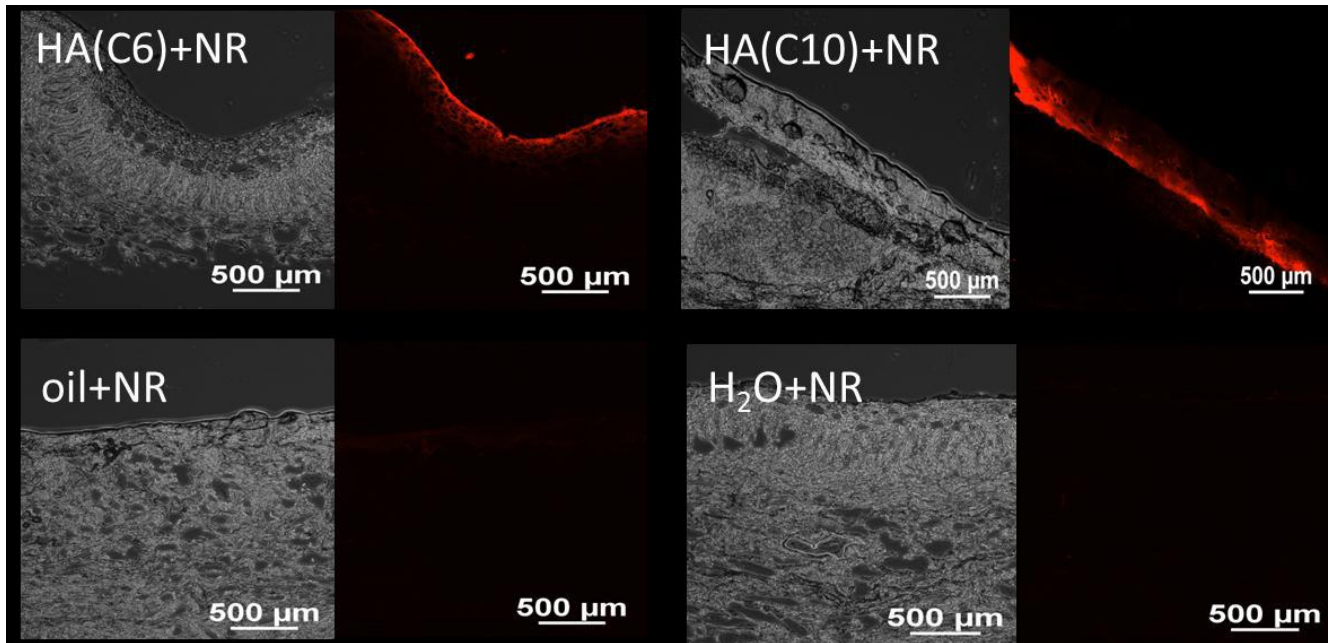


Nosič umožní aktivní látce překonat kožní bariéru a procházet dál do kůže

Aktivní látka se dostává až do dermis

Lokální aplikace

Nosičový transport látek do kůže a sliznic

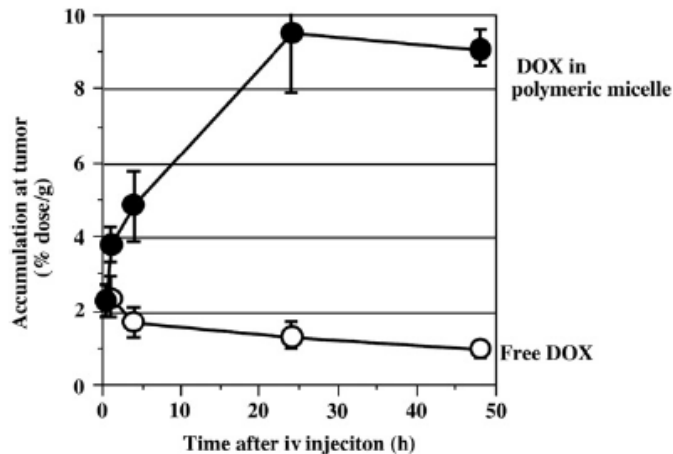


Nosič umožní aktivní látkce překonat bariéru sliznice

Lokální aplikace

Nosičový transport látek do nádorové tkáně

- Možnost přímého (často u solidních tumorů) nebo intravenózního podání nosiče
- Nejčastější PASIVNÍ CÍLENÍ (EPR efekt)



[doi:10.1016/j.jecm.2011.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jecm.2011.06.002)

Figure 3 Passive targeting of a DOX-containing polymeric micelle. DOX = doxorubicin; iv = intravenous.

Více DOX v nádorové tkáni (PM+DOX)

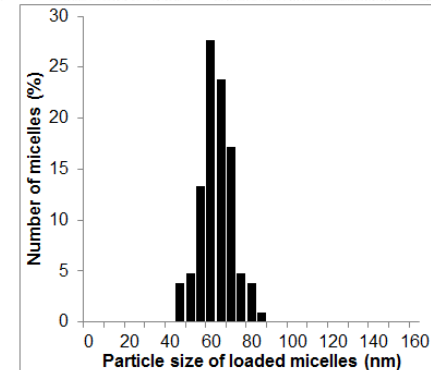
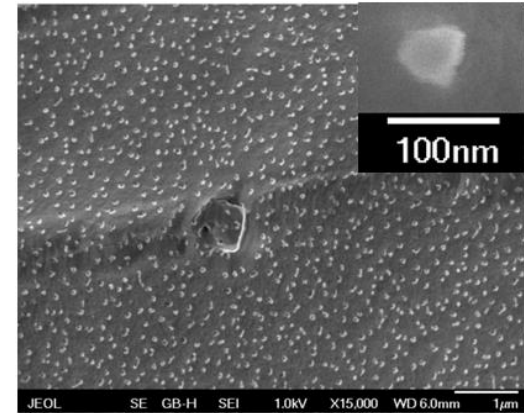
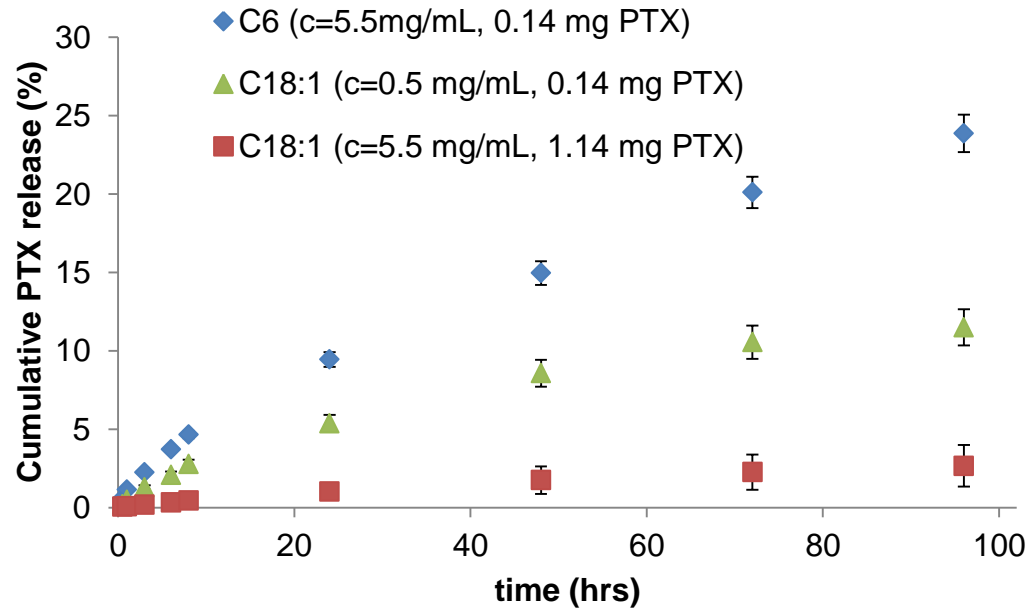
Distribuce DOX v ostatních orgánech srovnatelná

Distribuci lze částečně ovlivnit:

Velikostí, nábojem, Mw polymeru, aktivním cílením

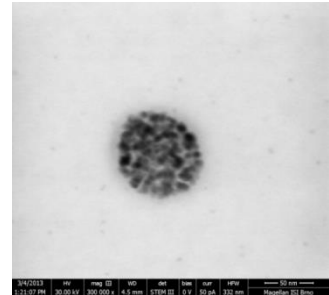
Nosičový transport látek do nádorové tkáně

- Postupné uvolňování cytostatika, cytostatikum si zachová svoji toxicitu



Nosičový transport látek do nádorové tkáně

- Polymerní matrice zajistí delší dobu cirkulace nosiče v krevním řečišti (zvýšení pravděpodobnosti cílení nosiče)
- Pokud jsou navázány nanočástice pro zobrazování, lze kontrolovat v čase distribuci nosiče v těle (klastrování nanočástic)



- Pokud nosič obsahuje magnetické nanočástice, lze nosič cílit magnetickým polem
- **AKTIVNÍ CÍLENÍ** – navázání vhodného ligandu na povrch nosiče (HA targetuje CD 44 receptory)

Nosičový transport látek do nádorové tkáně

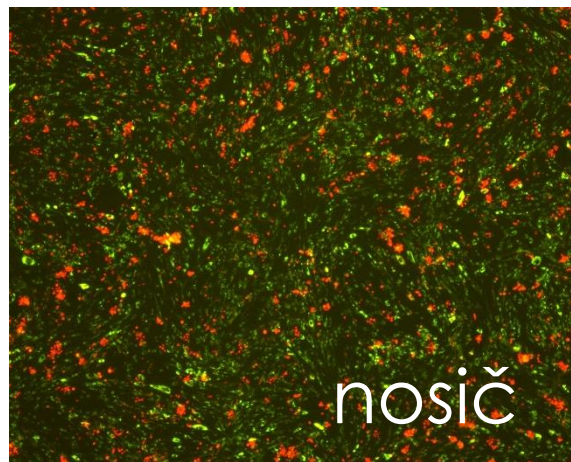
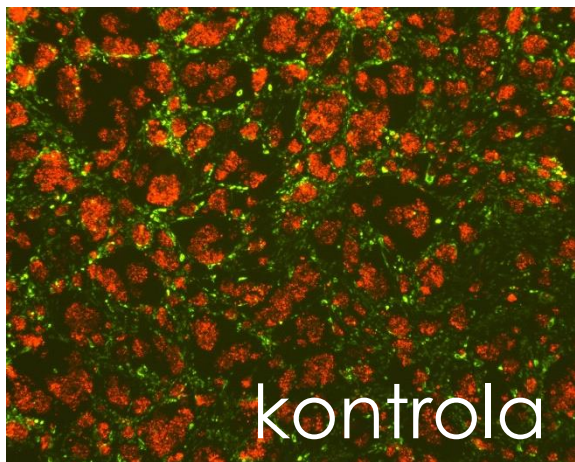


- Oproti běžně používaným protinádorovým formulacím polymerní matrice jako nosičové systémy vykazují nižší počet nežádoucích vedlejších efektů
- Zvyšují terapeutický index, zlepšují efektivitu cílení, stimulují imunitní systém
- Responsivní polymerní systémy (např. pH, teplota, specifické enzymy)

Nosičový transport látek do nádorové tkáně

- Patentová přihláška na novou formulaci (selektivní protinádorové působení)

hydrofobizovaný hyaluronan + aktivní látka X

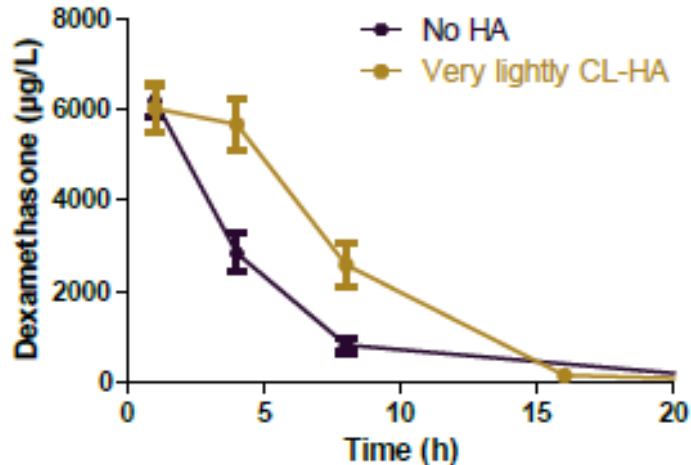


In vitro, po 72 hod
inkubaci

Nosiče jako viskosuplementační materiál



- nosič s vybraným léčivem v kombinaci s HMW HA nebo sířovatelným derivátem HA (napodobení produktu konkurenční firmy)



Subkutánní injekce hydrogelu
kontrola uvolňování 0-4 hod

Figure 3. *In vivo* release profile of dexamethasone phosphate in PBS or formulated with very lightly cross-linked HA hydrogel injected subcutaneously in Sprague Dawley rats and serum samples analyzed with LC-MS/MS.

Shrnutí

- nosiče (polymerní micely) jsou rozpustné ve fyziologickém prostředí, váží nepolární látky
- injektovatelné formulace
- dlouhodobé skladování v podobě lyofilizátu
- biologická aktivita navázané látka je zachovaná, látka se uvolňuje postupně
- Použití: lokální a parenterální aplikace spojené s podáváním ve vodě špatně rozpustné aktivní látky nebo látky náchylné k biologické degradaci

Děkuji za pozornost

www.contipro.com