

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: hameln rds a.s.	Evidenčné číslo projektu: APVV-99-026505
Názov projektu: Cílený transport protinádorových liečiv prostredníctvom magneticky značených nanosfér	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	hameln rds a.s.
	ÚEF SAV Košice
	-
	-
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	GHMFL Grenoble, Francúzsko
	Adam Mickiewicz University, Poznaň, Poľsko
	Laboratory of Magnetic Fluids, Romanian Academy, Timisoara, Rumunsko

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	-
	-
	-
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Článok: M.Koneracká, M.Múčková, V.Závišová, N.Tomašovičová, P.Kopčanský, M.Timko, A.Juríková, K.Csach, V.Kavečanský and G.Lancz: Encapsulation of anticancer drug and magnetic particles in biodegradable polymer nanospheres 2008 <i>J. Phys.: Condens. Matter</i> 20, 204151
	Článok: V.Závišová, M.Koneracká, M.Múčková, P.Kopčanský, N.Tomašovičová, G.Lancz, M.Timko, B.Pätoprstá, P.Bartoš, M.Fabián: Synthesis and characterisation of polymeric nanospheres and magnetic particles loaded with the anticancer drug paclitaxel. <i>Journal of Magnetism and Magnetic Materials</i> , 321 (10), 2009, 1613
	Prednáška: M. Múčková, I.Sadloňová, B.Pätoprstá, P.Bartoš, M.Koneracká: Targeted transport of drug loaded in nanoparticles: Magnetic fluid, nanoparticles toxicity and distribution. TOXCON 2008, Trenčianske Teplice
	Prednáška: 6th International Conference on Biomedical Applications of Nanotechnology, 4-6.3.2009, Berlín, Nemecko G.Lancz: Antitumoural activity and distribution of Taxol carried by polymeric nanospheres for magnetic drug targeting
	Článok: A Juríková, K. Csach, M. Koneracká, V Závišová, M Múčková, N Tomašovičová, G.Lancz, P.Kopčanský, M Timko, J. Miškuf : Magnetic Polymer Nanospheres for Anticancer Drug Targeting Prijaté na publikovanie v <i>Journal of Physics</i>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	V získaní poznatkov pri príprave a hodnotení magneticky značených nanosfér, mnohé výsledky budú aplikované pri príprave ďalších projektov, konkrétne boli uplatnené pri príprave projektu podobného zamerania riešeného v rámci 7 RP EU NANOTHER

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Na enkapsuláciu liečiva boli použité polymérne nanosféry (NPs) tvorené kyselinou polymliečnou (PLA) a poly(laktid-co-glykolidom) (PLGA) s pomerom laktidu a glykolidu 85:15 resp. 50:50. Na stabilizáciu NPs boli použité surfaktanty Pluronic a albumín. Pre zabudovanie do NPs bolo vybrané cytostatikum taxol (TAX). Pripravili sme a charakterizovali polymérne nanočastice (typický priemer < 250 nm) približne guľovitého tvaru (nanosféry) (NPs), ktoré boli charakterizované prostredníctvom SEM (morfológia a rozmerová distribúcia), PCCS a DSC (termické vlastnosti). Na prípravu magneticky značených NPs bol použitý magnetit (Fe_3O_4), biologicky akceptovateľný magnetický materiál používaný na cielený transport. Rozmerová distribúcia magnetických častíc (MČ) magnetických kvapalín bola stanovená PCS/PCCS a TEM meraniami, zabudovanie TAX do magneticky značených nanosfér (MNPs) bolo potvrdené IČ spektroskopiou a DSC analýzou. V testoch *in vitro* uvoľňovania bolo pri vývoji nanoformulácií na báze taxolu potvrdené, že prítomnosť látok zvyšujúcich rozpustnosť taxolu vo vode (napr. salicylát sodný, alebo DENA) v uvoľňovacom médiu je nevyhnutná pre realizáciu týchto meraní. Štúdia absorpcie a distribúcie u myši ukázala, že zabudovanie Taxolu do NPs zmenilo farmakokinetické správanie taxolu *in vivo* – výrazná redukcia hodnôt c_{\max} , predĺžené uvoľňovanie, širší T_{\max} , MRT a počas eliminácie. Pridanie MČ do PLGA NPs redukovalo biologickú dostupnosť taxolu v testovaných orgánoch. *In vitro* cytotoxicita a *in vivo* protinádorová aktivita boli hodnotené použitím buniek B 16 (myši melanóm). Stanovenie *in vitro* cytotoxicity taxolu zabudovaného do NPs bolo realizované za účelom optimalizácie procesu enkapsulácie (výber polyméru, surfaktantu) rovnako ako aj na potvrdenie, že počas procesu enkapsulácie taxol nestratil svoju protinádorovú aktivitu. Prázdne nanosféry a nanosféry so zabudovaným taxolom rovnako ako aj magnetická kvapalina boli testované za účelom stanovenia akútnej intravenózne toxicity. Výsledky potvrdili, že tieto materiály nevykazovali toxický účinok, hodnota LD_{50} bola vyššia ako 120 mg/kg PLGA. Avšak prítomnosť MČ v NPs so zabudovaným taxolom viedla k prejavu toxických účinkov. TAX zabudovaný do MNPs pri aplikácii v magnetickom poli vyvolal štatisticky významnú redukciu hmotnosti nádoru. Bol potvrdený dávko závislý terapeutický efekt pri 4-dávkovom režime MNPs so surfaktantom Pluronic (5 a 10 mg TAX/kg telesnej hmotnosti) a účinok MNPs s albumínom pri dávke 5 mg TAX/kg u myši C 57BL/6 (s melanómom B 16) držaných v magnetickom poli 30 minút po intravenóznom podaní. Takýto účinok nebol zaznamenaný u albumínových NPs pri vyššej dávke TAX.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

The polymer nanospheres (NPs) created by poly(lactic acid) (PLA) or by poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) with lactide to glycolide ratios of 85:15 and 50:50 were used for drug encapsulation. As a stabilising surfactant of the polymeric NPs formulations either Pluronic or albumin was used. The anticancer drug bound to the NPs was chosen Taxol (TAX). We have prepared and characterised polymer based particles (typical diameter < 250 nm) of approximately spherical shape (nanospheres) by scanning electron microscopy SEM (morphology and size distribution), PCCS and DSC (thermal properties). For preparation of magnetic NPs (MNPs) the magnetite (Fe_3O_4), a biologically acceptable magnetic material for targeted transport, was used. The size distribution of the magnetic particles (MP) of magnetic fluids was determined by dynamic light scattering measurements and electron microscopy. Using IR spectroscopy and DSC, TAX was successfully identified in the Taxol loaded MNPs.(TAXMNPs). It was confirmed in experiments of *in vitro* drug release testing from different TAX loaded NPs formulations that the presence of agents in increasing the aqueous Taxol solubility (e.g. sodium salicylate or DENA) in releasing buffers is essential for these measurements. The study of the absorption and distribution in mice showed that Taxol-loaded NPs changed the pharmacokinetic behaviour of Taxol *in vivo* - strong reduction of c_{\max} value, more sustained release, extended T_{\max} , MRT and elimination half time. The addition of MP into PLGA NPs reduced the bioavailability of Taxol in tested organs. The *in vitro* cytotoxicity and *in vivo* antitumour activity were evaluated using B16 cells (mouse melanoma). Determination of *in vitro* cytotoxicity of TAX loaded NPs was used for optimisation of encapsulation (selection of polymers, surfactant) as well as for confirmation that during the encapsulation process Taxol hasn't lost its anticancer efficacy. The unloaded and Taxol loaded NPs and magnetic fluid were evaluated for *in vivo* intravenous acute toxicity. They were non-toxic, with LD_{50} higher than 120 mg/kg of PLGA. The presence of MP in Taxol loaded NPs resulted in appearance of toxic effect. Taxol loaded in MNPs applied in external magnetic field caused statistically significant reduction of tumour weight. We used tumour bearing mice C 57BL/6, that were kept in the magnetic field for 30 minutes after the i.v. administration. It was confirmed that the effect of a 4-dose regime of MNPs suspensions with Pluronic as surfactant (5 and 10 mg TAX/kg b.w.) is dose dependent. The effect of the dose of 5 mg TAX/kg b.w. of MNPs with albumin was also confirmed. However, this effect was not observed for albumin MNPs at higher TAX dose.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: