

Politechnika Śląska
Wydział Chemiczny
Katedra Fizykochemii i Technologii Polimerów

PRACA DOKTORSKA

“Badania nad syntezą kopolimerów liniowych i szczepionych zawierających jednostki pochodnych choliny z wybranymi anionami o działaniu terapeutycznym jako nowych układów biofunkcyjnych”

“Studies on the synthesis of linear and grafted copolymers containing ionic units of choline derivatives with selected therapeutic anions as novel biofunctional systems”

mgr inż Rafał Bielas

Promotor: prof. dr hab. inż. Dorota Neugebauer

Gliwice 2019

Załącznik 1

Streszczenie rozprawy doktorskiej

W omawianej pracy zsyntezowano nowe, amfifilowe kopolimery zawierające ugrupowania trimetyloamoniowe, w celu ich zastosowania jako nośniki substancji biologicznie czynnych o charakterze anionowym bądź w postaci niejonowej. Kluczowe w proponowanych badaniach było zastosowanie metakryloilowej pochodnej choliny, jako monomeru umożliwiającego wprowadzenie substancji biologicznie aktywnej do polimeru już na etapie jego syntezy.

Dzięki modyfikacji metakrylanu choliny możliwe było otrzymanie nowych monomerów w formie imidku bis(trifluorometanosulfonylowego) lub salicylanu. Syntezę polimerów prowadzono z zastosowaniem techniki ATRP dla różnego udziału początkowego komonomerów. Zastosowanie zarówno niskocząsteczkowego inicjatora, jak i wielofunkcyjnego makroinicjatora opartego na bromoacyloksylowych pochodnych poli(metakrylanu 2-hydroksyetylu) pozwoliło na otrzymanie odpowiednio kopolimerów liniowych i szczepionych.

Otrzymane polimery scharakteryzowano i porównano ich rozpuszczalność w wodzie i wielkości tworzonych w niej cząstek polimerowych oraz temperaturę zeszklenia. Wykazano znaczący wpływ anionów na właściwości kopolimerów. Obecność chlorków umożliwiała tworzenie się mniejszych nanocząstek niż miało to miejsce w przypadku salicylanów. Kopolimery szczepione ulegały samoorganizacji tworząc mniejsze nanocząstki niż ich liniowe analogi (16-60 nm vs 171-290 nm).

W dalszej części badań kopolimery salicylanowe przetestowano pod względem uwalniania anionu w roztworach buforu fosforanowego w wyniku wymiany anionowej, a następnie dyfuzji z matrycy polimerowej. Zarówno kopolimery liniowe, jak i szczepione wykazywały efekt *burst-release* w pierwszych godzinach prowadzenia procesu, w których uwolnieniu ulegało do 50% substancji biologicznie aktywnej, po czym dodatkowe 20% w ciągu 80 h.

Amfifilowe kopolimery liniowe zawierające aniony chlorkowe, salicylanowe lub sulfacetamidu zastosowano także w enkapsulacji wybranego leku niejonowego (kwercetyna, indometacyna, erytromycyna). Aromatyczny charakter substancji biologicznie aktywnej uniemożliwiał jej załadowanie do matrycy polimerowej ze względu na odpychające oddziaływania z jonowymi ugrupowaniami polimeru, podczas gdy efektywność enkapsulacji erytromycyny była zadowalająca niezależnie od rodzaju anionu. Erytromycyna ulegała uwalnianiu wyłącznie z układów salicylanowych, dla których podobnie jak przy uwalnianiu leku jonowego, w początkowym etapie obserwowano *burst-release* do około 60%.

Badania biologiczne wykazały, że kopolimery nie powodowały inhibicji proliferacji komórek nabłonka. Udowodniono, że z wyjątkiem kopolimerów z anionem sulfacetamidowym, pozostałe zaproponowane układy polimerowe inhibują ekspresję genów odpowiedzialnych za działanie prozapalne. Dodatkową zaletą była aktywność antybakteryjna liniowych kopolimerów salicylanowych i niektórych kopolimerów szczepionych względem *E. coli*.

Przeprowadzone badania potwierdziły, że otrzymane polimery mogą znaleźć zastosowanie jako efektywne nośniki substancji biologicznie aktywnych.