



Politechnika
Śląska



WYDZIAŁ CHEMICZNY
KATEDRA FIZYKOCHEMII I TECHNOLOGII POLIMERÓW

mgr inż. Daria Niewolik

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Badania nad otrzymywaniem, charakterystyką
i możliwościami aplikacyjnymi polibezwodników, opartych na
betulinie i jej pochodnych**

Przewodnik po monotematycznym cyklu publikacji

Promotor: dr hab. inż. Katarzyna Jaszc Prof. PŚ

GLIWICE, 2023

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Zaplanowane w ramach rozprawy doktorskiej badania obejmują przede wszystkim syntezę nowych polibezwodników, opartych na dikarboksyłowej pochodnej betuliny, i ich szczegółową charakterystykę, w tym badania w kierunku aktywności przeciwnowotworowej oraz badania degradacji hydrolitycznej w warunkach zbliżonych do fizjologicznych (37°C, pH = 7,4).

Betulina jest naturalnie występującym pięciocyklicznym trójterpenem, uzyskiwanym na szeroką skalę z zewnętrznej warstwy kory brzozy. Zarówno betulina jak i jej liczne pochodne wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, w tym działanie przeciwnowotworowe, przy jednoczesnym braku toksyczności w stosunku do komórek prawidłowych. Ze względu na udowodnioną aktywność farmakologiczną, pochodne betuliny mogą zostać wykorzystane jako nowe potencjalne substancje lecznicze. Dodatkowo dzięki obecności grup funkcyjnych, betulina jest również idealnym substratem do otrzymywania polimerów.

Polibezwodniki, oparte na dibursztynianie betuliny (DBB), otrzymano metodą polikondensacji w masie z wykorzystaniem bezwodnika octowego. Zastosowana metoda pozwala na otrzymanie polibezwodników w krótkim czasie, bez konieczności oczyszczania produktów pośrednich. Ze względu na udowodnioną aktywność biologiczną DBB, m.in. działanie cytostatyczne, otrzymane z niego polibezwodniki mogą być traktowane jako proleki polimerowe, uwalniające substancję aktywną w wyniku hydrolizy polimeru w warunkach fizjologicznych. Szybkość hydrolizy otrzymanych polimerów, a zatem i uwalnianie DBB regulowano przez kopolimeryzację DBB z innymi związkami wielokarboksyłowymi, m.in. kwasem sebacynowym lub glikolem polietylenowym.

Głównym problemem przy zastosowaniu betuliny jako substancji leczniczej jest jej słaba rozpuszczalność w wodzie, ograniczająca możliwości wprowadzania do organizmu oraz biodostępność. Problem ten można rozwiązać otrzymując polimeryczne pochodne betuliny i formując z nich mikro- lub nanocząstki. Otrzymane w pracy polibezwodniki z powodzeniem wykorzystano do otrzymania mikrosfer i nanosfer polimerowych oraz samoorganizujących się struktur micelarnych. Zsyntezowane polimery wykazują działanie cytostatyczne na komórki nowotworowe ale nie są toksyczne dla zdrowych komórek, dlatego mogą być stosowane jako nośniki innych związków biologicznie aktywnych. Uzyskane struktury zostały przebadane pod kątem ich przydatności w układach kontrolowanego uwalniania leków, w tym w układach inhalacyjnych.

Przeprowadzone badania potwierdziły, możliwość wykorzystania otrzymanych polibezwodników w przemyśle farmaceutycznym jako proleki polimerowe oraz jako matryce w układach kontrolowanego uwalniania leków.