



Politechnika
Śląska

WYDZIAŁ CHEMICZNY

KATEDRA FIZYKOCHEMII I TECHNOLOGII
POLIMERÓW

mgr inż. Katarzyna Niesyto

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Zaprojektowanie szczepionych poli(cieczy jonowych)
jako potencjalnych układów dostarczania leków
w terapii przeciwbakteryjnej**

Promotor: prof. dr hab. inż. Dorota Neugebauer

Gliwice, 2024

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Zaprojektowanie szczepionych poli(cieczy jonowych) jako potencjalnych układów dostarczania leków w terapii przeciwbakteryjnej

mgr inż. Katarzyna Niesyto

Promotor: prof. dr hab. inż. Dorota Neugebauer

W ramach niniejszej pracy doktorskiej opracowano innowacyjne systemy polimerowe jako nanośniki leków do zastosowania w terapii przeciwbakteryjnej chorób dolnych dróg oddechowych, wykorzystujące kopolimery szczepione zawierające jednostki cholinowej cieczy jonowej, tj. chlorku [2-(metakryloiloksy)etylo]trimetyloamoniowego (TMAMA), który jest znany ze swojej aktywności biologicznej. Do otrzymania dobrze zdefiniowanych kopolimerów wykorzystano kontrolowaną polimeryzację z przeniesieniem atomu (ATRP). Obecność grup trimetyloamoniowych z przeciwjonami chlorkowymi, pozwoliła na wprowadzenie anionów farmaceutycznych poprzez reakcję wymiany jonowej. Do modyfikacji jednostek choliny wybrano sole sodowe lub potasowe zawierające aniony farmaceutyczne stosowane w leczeniu chorób dolnych dróg oddechowych, takie jak *p*-aminosalicylan, klawulanium, fusydan i piperacylina. W rezultacie uzyskano szereg koniugatów jonowych nośnik-lek, które wykazały zadowalające terapeutyczne ilości wprowadzonych anionów farmaceutycznych. Porównawczo przeprowadzono serię badań z udziałem analogowych polimerów liniowych.

Właściwości amfifilowe kopolimerów szczepionych i ich koniugatów, potwierdzone poprzez krytyczne stężenie micelizacji (CMC), były dogodne dla przeprowadzenia enkapsulacji wybranych leków przeciwbakteryjnych, takich jak izoniazyd, ryfampicyna i tazobaktam. Dowiedziono, że równowagę hydrofobowo-hydrofilową, ilość leku zawartego w matrycy oraz zdolność do tworzenia nanocząstek można regulować poprzez strukturę kopolimeru, jak również poprzez strukturę i charakter leku. Ponadto, enkapsulacja leków niejonowych w koniugatach pozwoliła na uzyskanie układów podwójnie aktywnych zawierających dwa leki o działaniu synergistycznym. Obecność anionów farmaceutycznych pozytywnie wpłynęła na skuteczność enkapsulacji niejonowego leku w układach podwójnych.

Eksperymenty uwalniania leków *in vitro* potwierdziły (współ)uwalnianie transportowanych leków. Na kinetykę uwalniania miała wpływ struktura kopolimeru i charakter leku. Efektywny proces uwalniania anionu farmaceutycznego odnotowano do 4 godzin, po czym następowało wolniejsze uwalnianie trwające 24-48 godzin. Dla porównania wyrzut leku jonowego z matrycy polimeru liniowego następował w pierwszej godzinie procesu, a następnie uwalnianie przebiegało ze znacznie mniejszą szybkością i trwało ok. 3-4 godzin. Przebieg uwalniania z układów kopolimerów szczepionych był bardziej kontrolowany z uwagi na większą stabilność nanostruktur nieliniowych. Z kolei obecność leku enkapsulowanego w rdzeniu micelarnych nanocząstek spowodowała obniżenie ilości uwolnionego anionu farmaceutycznego porównując z układami pojedynczymi. Badania cytotoksyczności *in vitro* przeprowadzone z udziałem otrzymanych nośników polimerowych wykazały znikomy wpływ na normalne linie komórkowe BEAS-2B i proliferację komórek nowotworowych A549. Biorąc pod uwagę, że osłabiony immunologicznie organizm jest podatny na rozwój nowotworów, efekt selektywnego działania systemów dostarczania leków jest niezwykle pożądanym.

Odkrycia te podkreślają potencjał kopolimerów szczepionych z przeciwjonami farmaceutycznymi będącymi obiecującymi nośnikami leków stanowiącymi uniwersalną matrycę dla układów pojedynczych i podwójnych z uwzględnieniem leków o synergistycznym działaniu, w leczeniu chorób układu oddechowego, takich jak np. gruźlica. W przypadku zastosowania w terapii przeciwgruźliczej ich szybkie działanie w czterogodzinnym cyklu powinno zapewnić efektywny przebieg leczenia.