

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PL

Projektowanie układów współdostarczania leków na bazie nośników o topologii polimerów szczepionych otrzymanych z udziałem biofunkcjonalizowanych monomerycznych cieczy jonowych

mgr. inż. Aleksy Mazur

promotor: prof. dr hab. inż. Dorota Neugebauer

Innowacyjne jonowe polimery szczepione zostały zaprojektowane jako nośniki dostarczające leki przeciwbakteryjne. Przedstawione układy powstały z udziałem monomerycznych cieczy jonowych (MIL) na bazie choliny, zawierających aniony farmaceutyczne.

Przygotowanie biofunkcjonalizowanych MIL polegało na wprowadzeniu anionów farmaceutycznych w wyniku wymiany anionu w chlorku [2-(metakryloksy)etylo]trimetyloamoniowym (TMAMA). Aniony leków wybrane do badania to: fusydowy (FUS), kloksacyliny (CLX), ampicyliny (AMP), *p*-aminosalicylanu (PAS), piperacyliny (PIP), tazobaktamu (TAZ), ibuprofenu (IBU), diklofenaku (DIC), naproksenu (NAP), nalidyksowe (NAL), walproinowe (VPA), cholowe (CHA) oraz asparaginowe (APT). Pomyślnie biomodyfikowane MIL (TMAMA/FUS, TMAMA/CLX, TMAMA/AMP, TMAMA/PAS, TMAMA/PIP, TMAMA/TAZ, TMAMA/DIC, TMAMA/IBU, TMAMA/VPA) zostały następnie poddane kopolimeryzacji z metakrylanem metylu przy wykorzystaniu kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP) metodą „szczepienia z” wielofunkcyjnego makroinicjatora. Rezultatem były dobrze-zdefiniowane kopolimery szczepione, które zawierały spolimeryzowane ciecze jonowe (PIL) w łańcuchach bocznych, określane jako koniugaty jonowe polimer-lek. Jednakże, polimeryzacje TMAMA modyfikowanej anionami FUS, CLX, AMP, PAS oraz PIP zakończyły się sukcesem. Stopień szczepienia łańcuchów bocznych był zdefiniowany przez makroinicjator, zaś ich długość była regulowana podczas polimeryzacji, aby uzyskać PIL o precyzyjnie dopasowanych parametrach strukturalnych i ściśle określonej zawartości leku.

Oprócz systemów dostarczających jeden lek, w analogiczny sposób zaprojektowano nośniki do terapii skojarzonych. Obejmowało to kopolimeryzację dwóch biomodyfikowanych MIL różniących się anionem farmaceutycznym. Otrzymane koniugaty stanowiły układy podwójne do współdostarczania par anionowych leków FUS-CLX i AMP-CLX. Podczas samoorganizacji amfifilowych koniugatów PAS prowadzących do powstawania struktur micelarnych, izoniazyd był kapsułkowany w celu wytworzenia innego typu układów współdostarczania. Ponadto przeprowadzono wymianę jonową na koniugatach z PIP w celu wprowadzenia jonów tazobaktamu (TAZ). W rezultacie otrzymano kolejny rodzaj koniugatów do współdostarczania anionów PIP-TAZ.

Zachowanie uwalniania leku *in vitro* zazwyczaj wykazywało początkową fazę gwałtownego uwalniania, po której następowała faza przedłużonego uwalniania trwająca

do 72 godzin. Na kinetykę uwalniania leku istotny wpływ miały charakter leku i struktura matrycy polimerowej. Podsumowując, zaprojektowane systemy polimerowe na bazie choliny wykazały dużą zdolność do ładowania i kapsułkowania leków, co podkreśla ich potencjał jako zaawansowanych nośników w terapii przeciwbakteryjnej, w tym współuwalniania leków w terapii skojarzonej.