

Warszawa, 07.05.2019 r.

mgr inż. Mohammed Halayqa
Zakład Chemii Fizycznej
Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.

**„Synteza układów Polimer–Ciecz jonowa–Lek (Pol–IL–Lek) jako nośników leków
oraz badanie kinetyki uwalniania leków z nanocząstek”**

Tematem pracy doktorskiej było wytworzenie systemu uwalniania leków opartego na nanocząstkach wytworzonych przy użyciu biodegradowalnych materiałów polimerowych. Nanocząstki polimerowe z czynną substancją leczniczą zostały otrzymane za pomocą techniki emulsyjnej z odparowaniem rozpuszczalnika. W tym celu przeprowadzono szereg badań dotyczących właściwości otrzymanych nanocząstek oraz zbadano kinetykę uwalniania leków.

W pierwszym etapie pracy przeprowadzono badania otrzymywania nanocząstek polimerowych naładowanych hydrofobowymi lekami: chlorowodorkiem promazyny (PRO), perfenazyną (PPH) oraz chlorowodorkiem chlorpromazyny (CPZ). Jako materiału polimerowego użyto biodegradowalnego i biokompatybilnego kopolimeru kwasu mlekowego i glikolowego PLGA. Wytworzenie nanocząstek polimerowych oraz enkapsulację leku przeprowadzono przy zastosowaniu techniki emulsyjnej z odparowaniem rozpuszczalnika organicznego, z alkoholem poliwinylowym PVA jako surfaktantem. Zbadano wpływ czynników, takich jak: teoretyczny stopień enkapsulacji leku, stężenie polimeru PLGA w fazie organicznej, siła sonikacji ultradźwięków, stężenie surfaktantu oraz pH fazy wodnej na właściwości otrzymanych nanocząstek tj. rozmiar nanocząstek, zdolność do enkapsulacji leku w matrycy polimeru oraz na kinetykę uwalniania leku in vitro. Charakterystykę otrzymanych nanocząstek wykonano za pomocą techniki DLS: rozmiar cząstek, zeta potencjał oraz ich polidispersję. W kolejnym etapie przeprowadzono uwalnianie leków z otrzymanych układów w warunkach in vitro. Proces przeprowadzono w warunkach zbliżonych do warunków fizjologicznych: w 0,01 M buforze fosforanowym (Phosphate Buffered Saline – PBS) o pH = 7,4 i w temperaturze 310 K. Profil uwalniania substancji aktywnej został opisywany za pomocą różnych modeli kinetycznych w celu opisu kinetyki i analizy mechanizmu uwalniania leku.

Kolejnym etapem pracy było otrzymanie systemów do uwalniania leku opartych o koniugaty nietoksycznych cieczy jonowych (ionic liquids, ILs), analogów choliny zawierających

przeciwwon aktywnej substancji leczniczej. Jako modelową substancję aktywną zastosowano kwas mefenamowy MEF–niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

Związki te przebadano pod kątem możliwości poprawy rozpuszczalności MEF w wodzie. Zbadano następujące układy MEF-IL składające się z anionu mefenamowego oraz kationu amoniowego (cholinowy MEF1, {di(2-hydroksyetylo)dimetyloamoniowy (MEF2)}, oraz {tri(2-hydroksyetylo)metyloamoniowy (MEF3)}). Podstawowe właściwości termiczne czystych związków tj. temperaturę topnienia oraz entalpię topnienia zmierzono za pomocą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC). Objętość molową zbadanych związków obliczono za pomocą metody udziałów grupowych Bartona. Rozpuszczalności MEF1, MEF2 oraz MEF3 zbadano metodą dynamiczną w trzech rozpuszczalnikach: woda, etanol oraz 1-oktanol w temperaturze (290-370) K oraz przy stałym pH roztworu. Dane eksperymentalne rozpuszczalności zostały skorelowane równaniami Wilsona, NRTL oraz UNIQUAC przy założeniu, że zbadane układy są eutektykami prostymi. Wyniki badań potwierdzają znaczny wzrost rozpuszczalności kwasu mefenamowego w wodzie po przeprowadzaniu go w formę jonową z amoniowymi cieczami jonowymi.

Czwartorzędowe analogi choliny zawierają w swojej strukturze grupy hydroksylowe, dzięki czemu mogły posłużyć jako inicjator reakcji polimeryzacji laktydu. Dzięki temu koniugaty IL-API można połączyć za pomocą wiązania estrowego z polilaktydem PLA (API-IL-PLA). W ten sposób otrzymujemy API związane z matrycą polimerową za pomocą wiązania jonowego. Z otrzymanych materiałów wytworzono nanocząstki polimerowe z wykorzystaniem techniki emulsyjnej. Przeprowadzono badania uwalniania MEF in vitro z nanocząstek w roztworze buforowym o pH = 7,4 i w temperaturze 310 K. Zaobserwowano stopniowy i przedłużony profil uwalniania MEF dla syntezowanych układów względem wstępnych układów bez wykorzystania wiązania jonowego do immobilizacji leku w matrycy polimerowej. Dane pochodzące z profilu uwalniania MEF in vitro posłużyły do analizy mechanizmu uwalniania leku poprzez korelację odpowiednim modelem kinetycznym. Najlepsze dopasowanie otrzymano dla modelu pseudo-drugiego rzędu co wskazuje na fakt, że kinetyka uwalniania MEF jest zależna od dyfuzji leku z matrycy polimerowej oraz od stężenia leku.

Słowa kluczowe: systemy uwalniania leków, PLGA, PLA, cieczy jonowe, nanotechnologia, właściwości fizykochemiczne nanocząstek, synteza układów API-IL-PLA, modele kinetyczne uwalniania leków, rozpuszczalność API.