

Streszczenie rozprawy doktorskiej

mgr inż. Agnieszki Anny Gadomskiej-Gajadhur

***pt.: „Technologia otrzymywania polilaktydu do zastosowań
biomedycznych”***

Promotor: prof. dr hab. inż. Ludwik Synoradzki

Celem pracy było zaprojektowanie i otrzymanie inteligentnych systemów uwalniania substancji farmaceutycznie czynnych (API) poprzez wytworzenie sfer polilaktydowych z API, ze szczególnym uwzględnieniem układów o rozmiarze nanometrycznym.

Przedstawiono przegląd informacji literaturowych dotyczących polilaktydu (PLA), metod jego otrzymywania, zastosowania oraz degradacji w środowisku naturalnym i w organizmach żywych. Opisano metody wytwarzania i scharakteryzowano sposoby uwalniania substancji farmaceutycznie czynnej związanej/zawieszanej w matrycy polimerowej. Przedstawiono charakterystykę systemów leków o przedłużonym działaniu w zależności od drogi podania. Wytypowano znane API o działaniu przeciwzapalnym (paracetamol i kwas gentyzynowy (KG)); antyseptycznym (kwas 4-sulfamoiłobenzoesowy (KSB), chlorofenezyna (CF) i 8-hydroksychinolina (8-HQ)) oraz przeciwgruźliczym (kwas 4-aminosalicylowy (PAS)), stosowane w kosmetologii i farmacji, których wiązanie z biodegradowalnymi matrycami polimerowymi oraz enkapsulacja wewnątrz sfer PLA nie były dotychczas zbadane.

Otrzymano i scharakteryzowano trzy biozgodne katalizatory polimeryzacji z otwarciem pierścienia L-laktydu (L-LD) (2-etyloheksaniany Mg, Ca i Zn), z których najaktywniejszym jest $ZnOkt_2$. Zoptymalizowano polimeryzację L-LD wobec $MgOkt_2$ i $ZnOkt_2$.

Zbadano reakcje enzymatycznej polimeryzacji L- i *rac*-laktydu wobec lipaz o różnej aktywności katalitycznej (63–10 000 U/g). W reakcji wobec lipazy z *Rhizomucor miehei* otrzymano polimer o wyższej średniej masie molowej, niż opisana w literaturze.

Otrzymano proleki wielkocząsteczkowe PLA-API, w których API (4-aminofenol, KG, KBS, CF, PAS) była związana z matrycą PLA. Wyznaczono wpływ temperatury i stężenia katalizatora na konwersję LD i masę molową powstających proleków. Określono zawartość niezwiązanej API.

Zbadano i zoptymalizowano proces wytwarzania sfer z PLA metodą emulsyjną, tak aby powstawały nanosfery (średnica < 100 nm). Określono zależność rozmiaru cząstek od temperatury, średniej masy molowej PLA i rodzaju stabilizatora (PVA).

Opracowano model ekonometryczny zależności rozmiaru cząstek od temperatury, średniej masy molowej PLA i rodzaju stabilizatora (PVA).

Otrzymano sfery PLA z wybranymi API o rozmiarach 30–350 nm. W zoptymalizowanych warunkach otrzymywania nanocząstek (< 100 nm), otrzymano nanosfery z trzema zawieszonymi API, KG (50–60 nm), KSB (60–80 nm) i 8-HQ (60–150 nm).

Otrzymano pięć nowych nanosfer z prolekami wielkocząsteczkowymi (PLA-API), 4-aminofenolu (20–50 nm), CF (< 50 nm), KG (30–80 nm), KSB (50 nm) i 8-HQ (10–80 nm). W każdym przypadku otrzymywano cząstki o mniejszych rozmiarach niż, gdy sama API była zawieszona w matrycy polimerowej.

Wyznaczono profile uwalniania związanej (sfery z proleków) i zawieszanej API z wytworzonych sfer. Stwierdzono, że w ciągu 40 h, ze sfer otrzymanych z proleków wielkocząsteczkowych uwalnia się zróżnicowana ilość API, 20% (CF) – 80% (8-HQ). Natomiast, ze sfer z zawieszoną API uwalnia się ok. 70% API niezależnie od użytego terapeutycznego.

Zbadano aktywność antymikrobiologiczną sfer PLA z zawieszoną i związaną API wobec bakterii, drożdży i grzybów strzępkowych. Stwierdzono, że sam polilaktyd, jest toksyczny dla bakterii *Bacillus subtilis*, powodując całkowite zahamowanie ich wzrostu. We wszystkich przypadkach z zawieszoną API, działanie API względem mikroorganizmów zostało utrzymane. W przypadku nanosfer z prolekami wielkocząsteczkowymi (API związana) aktywność API utrzymała się dla CF i 8-HQ, natomiast dla KG i PAS wyraźnie zmalała.

We współpracy z Instytutem Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie zbadano inhibicję prątków gruźlicy pod wpływem nanosfer z PAS. Nanosfery z zawieszonym PAS wykazywały aktywność przeciwgruźliczą o 33% wyższą od nanosfer z prolekiem PLA-PAS.

Alfreda - Gopalen