

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Projektowanie biofunkcyjnych polimerów liniowych i szczepionych z udziałem reakcji „click” do zastosowań w terapii transdermalnej

mgr inż. Justyna Odrobińska

Promotor: prof. dr hab. inż. Dorota Neugebauer

W omawianej pracy zaprojektowano, zsyntezowano i scharakteryzowano nowe biofunkcyjne metakrylowe polimery liniowe oraz szczepione, które w postaci nośników micelarnych bądź koniugatów mogą być potencjalnie użyteczne w zastosowaniach biomedycznych, głównie kosmetycznych. Kluczowe w proponowanych badaniach było wprowadzenie do otrzymywanych układów biofunkcyjności, co osiągnięto poprzez zastosowanie nowych „bio”inicjatorów kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP). W tym celu zsyntezowano bromoestrowe pochodne retinolu lub 4-*n*-butylrezorcynolu, które charakteryzowały się bardzo dobrą efektywnością inicjowania reakcji polimeryzacji stanowiąc alternatywę dla standardowych inicjatorów ATRP, a ponadto umożliwiały wprowadzenie jednostki biologicznie aktywnej do polimeru już na etapie jego syntezy. W efekcie reakcji ATRP otrzymano dobrze zdefiniowane kopolimery liniowe i szczepione wykorzystując monomery tj. metakrylan metylu (MMA), metakrylan eteru monometylowego glikolu polietylenowego (MPEGMA), metakrylan 2-hydroksyetylu (HEMA), a także alkinową pochodną HEMA (AIHEMA).

Kopolimery z jednostkami AIHEMA poddano reakcji „click” z polimerami (*grafting onto*), tj. glikol polietylenowy (PEG), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) lub polidimetylosiloksan (PDMS) otrzymując kopolimery szczepione lub heteroszczepione, a także z wybranymi związkami bioaktywnymi, co doprowadziło do otrzymania koniugatów. Istotną w tym przypadku kwestią była możliwość nadania końcowemu kopolimerowi określonych właściwości tj. hydrofilowość, właściwości przeciwstarzeniowe i powłokotwórcze, wynikających z rodzaju szczepionego łańcucha. Kluczowymi parametrami wpływającymi na efektywność przeprowadzanych reakcji „click” były w zależności od rodzaju szczepionego łańcucha topologia i hydrofilowość kopolimeru, a także udział i rozmieszczenie jednostek alkinowych w kopolimerze.

Amfifilowość kopolimerów liniowych i szczepionych, w tym heteroszczepionych, otrzymanych w wyniku reakcji „click” umożliwiała ich samoorganizację prowadzącą do struktur micelarnych i enkapsulację wybranych substancji aktywnych o właściwościach przeciwmarszczkowych, antyoksydacyjnych i redukujących przebarwienia. Na wielkość miceli tworzonych przez kopolimery wpływała przede wszystkim ich topologia i stopień szczepienia, ale również rodzaj i charakter chemiczny enkapsulowanej substancji. Z kolei efektywność procesu enkapsulacji warunkowana była głównie przez równowagę hydrofilowo-hydrofobową kopolimeru, rozmieszczenie w nim jednostek hydrofilowych, zdolność enkapsulowanej substancji do rozpuszczania w wodzie, a w przypadku kopolimerów z PCL również długość szczepionego łańcucha. Proces uwalniania substancji aktywnych z miceli wykazał, że znaczna część związku uwalniana jest zazwyczaj w pierwszej godzinie eksperymentu, a na ilość uwalnianej substancji aktywnej, jak również szybkość uwalniania ma wpływ pH buforu (środowisko), topologia i hydrofilowość kopolimeru tworzącego micidele, ale kluczowa jest też kwasowość samej substancji aktywnej. Odrębną grupę nośników polimerowych stanowiły otrzymane koniugaty z kwasem ferulowym lub kwasem liponowym, których kinetyka procesu uwalniania nieco różniła się od układów micelarnych. Duży udział frakcji hydrofobowej w koniugacie wiązał się z dużym wyrzutem uwolnionej substancji zaraz po rozpoczęciu procesu uwalniania w przypadku układów z kwasem liponowym, natomiast kwas ferulowy charakteryzował się czasem uwalniania wydłużonym od 2 do 4 godzin.

Badania biologiczne, w tym testy przenikalności przez membranę imitującą sztuczną skórę, wskazały wstępnie na możliwość bezpiecznego użycia otrzymanych układów w preparatach podawanych na skórę. Zarówno test cytotoksyczności, jak i testy określające cykl komórkowy, rodzaj występującej śmierci komórek oraz badania starzeniowe nie wykazały negatywnego wpływu roztworów nośników o różnych stężeniach na komórki skóry.

Przeprowadzone badania potwierdziły, że otrzymane kopolimery mogą znaleźć zastosowanie jako efektywne nośniki substancji kosmetycznych w produktach dostarczających je transdermalnie i charakteryzujących się krótkim czasem stosowania tj. maski, płatki pod oczy.