

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest jedną z chorób cywilizacyjnych, wymagającą długotrwałego i przewlekłego leczenia. Mimo że na rynku jest wiele leków skutecznie obniżających ciśnienie tętnicze, ich zastosowanie bywa często ograniczone ze względu na nieodpowiednie właściwości farmakokinetyczne substancji czynnych. W związku z powyższym, w ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania nowymi postaciami leków dla związków przeciwnadciśnieniowych, które mogłyby poprawić ww. parametry. W tym celu coraz częściej wykorzystuje się biodegradowalne i biokompatybilne polimery jako nośniki dla substancji hipotensyjnych.

Głównym celem niniejszej pracy było otrzymanie nowego i innowacyjnego, polimerowego systemu do kontrolowanego i przedłużonego uwalniania substancji hipotensyjnych. Na proces ten składało się opracowanie i zoptymalizowanie metod syntezy poszczególnych biodegradowalnych matryc homo- oraz kopolimerowych; otrzymanie polimerowych systemów terapeutycznych (wielkocząsteczkowych koniugatów i nanocząstek) z substancjami hipotensyjnymi, a także opracowanie innowacyjnej, doodbytniczej i żelowej postaci leku – termowrażliwego płynnego czopka.

Doodbytnicza droga podawania leków jest skuteczną alternatywą dla drogi doustnej. Sama aplikacja leków *per rectum* może znaleźć zastosowanie nie tylko w terapii miejscowej, ale także w leczeniu ogólnoustrojowym. Niestety, droga ta dla klasycznych stałych czopków jest często niewygodna dla pacjenta, powoduje ból i dyskomfort. Ograniczenia te można jednak zniwelować, otrzymując termowrażliwe płynne czopki. Pozostają one ciekłe w temperaturze pokojowej, żelują zaś dopiero w temperaturze fizjologicznej. Poprzez dodanie do takiej formulacji polimerów mukoadhezyjnych w odpowiednich stężeniach procentowych, można modulować właściwości reologiczne i mechaniczne takiej żelowej postaci leku.

W ramach niniejszego projektu zsyntetyzowano szereg biodegradowalnych matryc homo- oraz kopolimerowych z użyciem monomerów: ϵ -kapolaktonu (CL), L-laktydu (L-LA), glikolidu (GA), w reakcjach polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) w obecności dietylocynku $Zn(Et)_2$ jako katalizatora procesu oraz glikolu polioksyetylenowego (PEG) lub rutyny jako inicjatorów reakcji. Strukturę i mikrostrukturę otrzymanych produktów potwierdzono technikami spektroskopowymi 1H NMR, ^{13}C NMR oraz FTIR. Wykorzystując chromatografię wykluczenia zależnego od wielkości cząsteczek z wielokątowym

rozpraszaniem światła (SEC-MALLS), wyznaczono średnią masę cząsteczkową (M_n) oraz współczynnik dyspersji (D) produktów polimeryzacji. Potwierdzono także brak ich cytotoksyczności za pomocą *umu*-testu i testu wychwyty czerwieni obojętnej (NRU) oraz dopuszczalną zawartość pozostałości cynku techniką atomowej spektrometrii absorpcyjnej z atomizacją w płomieniu (F-AAS).

W ramach pierwszej pracy oryginalnej otrzymano i scharakteryzowano matrycę kopolimerową poli(L-laktyd-*ko*-glikolid) (PLAGA). Posłużyła ona do otrzymania nanocząstek z zainkorporowanym winianem metoprololu (MT). Ich średnią wielkość, polidispersyjność (PDI) oraz wartość potencjału zeta określono techniką dynamicznego rozpraszania światła (DLS), a dodatkowo kształt i wielkość potwierdzono za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego (TEM). W warunkach *in vitro* określono profil uwalniania MT z otrzymanych nanocząstek. Odpowiednio scharakteryzowane nanomateriały posłużyły w dalszym etapie badań do otrzymania szeregu termowrażliwych płynnych czopków, różniących się między sobą rodzajem i stężeniem polimeru mukoadhezyjnego. Zbadano ich właściwości mechaniczne i reologiczne, potwierdzono brak cytotoxyczności, a także wyznaczono profil uwalniania MT w warunkach *in vitro*.

W ramach drugiej pracy oryginalnej, otrzymano dwuwarstwowe nanosystemy do jednoczesnego dostarczania dwóch substancji hipotensyjnych. W tym celu uprzednio zsyntetyzowane i scharakteryzowane matryce kopolimerowe, składające się z rutyny oraz GA, L-LA i CL w różnych stosunkach molowych, zostały poddane reakcji estryfikacji Steglicha z furosemidem (FUR), otrzymując cztery wielocząsteczkowe koniugaty polimerowe. W dalszym etapie badań zostały one wykorzystane do otrzymania dwuwarstwowego systemu polimerowego, w którym stanowiły jego rdzeń (*core*). Z kolei warstwę zewnętrzną (*shell*) stanowiła uprzednio zsyntetyzowana i scharakteryzowana matryca homopolimerowa poli(L-laktydu) (PLLA) z zainkorporowanym atenololem (ATN). Tak otrzymane dwuwarstwowe nanosystemy scharakteryzowano za pomocą techniki DLS, określając ich średnie wielkości, wartości PDI oraz potencjału zeta. Średnia wielkość cząstek została także potwierdzona techniką TEM, a dwuwarstwowa struktura – techniką skaningowego mikroskopu elektronowego (SEM). W końcowym etapie pracy określono profile uwalniania ATN i FUR z otrzymanych dwuwarstwowych nanosystemów, a dla reprezentatywnego nanosystemu i jego składowych przeprowadzono testy toksyczności, w tym test NRU, test MTT (3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylotetrazoliowy bromek) oraz test aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Rezultaty niniejszej pracy doktorskiej mogą przyczynić się do rozwoju nowych postaci leków hipotensyjnych, a tym samym do poprawy jakości i skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej dla wielu pacjentów.