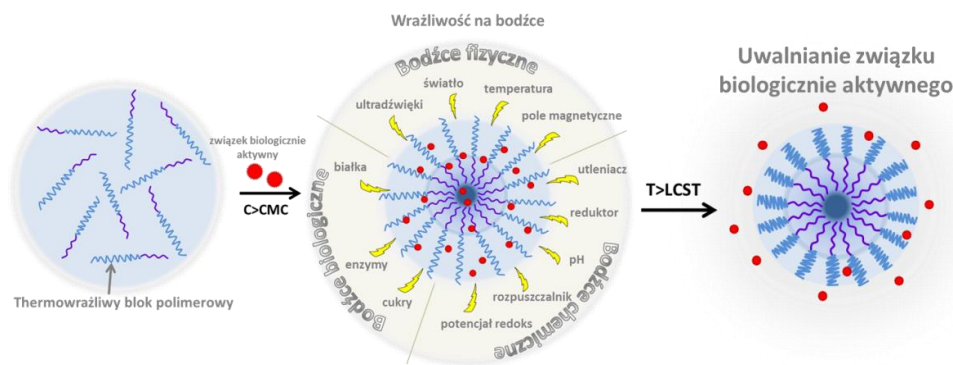


NOWE WRAŻLIWE NA BODŹCE KOPOLIMERY DO KONTROLOWANEGO DOSTARCZANIA LEKÓW (SDDS)

Celem pracy jest otrzymanie szeregu wrażliwych na bodźce, zsyntezowanych w ramach projektu kopolimerów (w tym zbudowanych na magnetycznych rdzeniach) oraz zbadanie właściwości przeciwnowotworowych, przeciwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych samych układów polimerowych oraz układów z enkapsulowanymi związkami biologicznie czynnymi. Opracowanie modeli zależności właściwości takich jak termowrażliwość i aktywność od budowy nanoosiłków. Ustalenie mechanizmu oddziaływania kopolimerów z błonami biologicznymi oraz mechanizmu transportu leku przez błony biologiczne.

Czerpiąc inspirację z natury naukowcy zsyntezowali wrażliwe na bodźce kopolimery i polimery, które zastosowano do **transportu związków biologicznie aktywnych** np.: małych cząsteczek leków, peptydów lub genów. Takie układy, są w stanie nie tylko zmieniać właściwości substancji czynnych: ich rozpuszczalność, biokompatybilność i czas retencji w organizmie, ale również dostarczać lek w określone, zmienione chorobowo miejsce i uwalniać go w sposób kontrolowany. **Systemy kontrolowanego dostarczania** leków są projektowane w taki sposób, aby wykazywały **wrażliwość na bodźce** np. pH, temperaturę, potencjał redoks, enzymy, światło lub pole magnetyczne (Schemat 1), a ich właściwości mogły zmieniać się w sposób odwracalny. W roztworach polarnych amfifilowe kopolimery blokowe formują się w układy micelarne (po przekroczeniu krytycznego stężenia miceli – CMC). Pod wpływem zewnętrznego bodźca np. temperatury dochodzi do przemiany fazowej polimeru, której może towarzyszyć usunięcie cząsteczek związku biologicznie aktywnego do roztworu (lub wnętrza komórki).



Formowanie miceli polimerowych oraz mechanizm uwalniania związków aktywnych biologicznie za pomocą różnych bodźców.

Główną wadą tego typu polimerów jest *wolny czas reakcji na bodźce zewnętrzne*. Wykorzystanie kontrolowanej polimeryzacji RAFT/MADIX umożliwi syntezę kopolimerów blokowych, o określonych długościach tych bloków i określonym ich składzie chemicznym, co pozwoli na **dostosowanie wrażliwości takich układów na określony bodziec, nawet w bardzo wąskim zakresie**. Synteza nowych, inteligentnych kopolimerów może doprowadzić do sprecyzowanego podawania leku, prowadząc tym samym do rozwoju terapii celowanej. **Niezwykle istotnym aspektem w terapii jest zdolność substancji do wykazywania błonowego mechanizmu działania polegającego na**

interakcji z membraną patogenów czy też komórek nowotworowych. Oddziaływanie to prowadzi do rozerwania i utraty integralności błony komórki, co z kolei indukuje zmiany apoptotyczne bądź nekrotyczne. Powyższe właściwości zostały wzięte pod uwagę podczas projektowania **nowych systemów kontrolowanego dostarczania leków wykorzystujących proponowane kopolimery, nanohybrydy oraz same czynniki kontroli polimeryzacji zawierające jednostki lipidowe lub naprowadzające.**

Koncepcja i plan badań

- I. Otrzymywanie wrażliwych na bodźce kopolimerów blokowych:
 - a) Synteza hydrofobowych i hydrofilowych (biologicznie czynnych) czynników kontroli łańcucha (CTA) polimeryzacji RAFT/MADIX oraz czynników polimeryzacji zaczepionych na nanocząstkach magnetycznych.
 - b) Synteza hydrofobowych i hydrofilowych monomerów bifunkcyjnych (na bazie związków naturalnych).
 - c) Synteza polimerów w wyniku kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej RAFT/MADIX.
- II. Enkapsulacja związków biologicznie czynnych w strukturach polimerowych.
- III. Charakterystyka fizykochemiczna otrzymanych polimerów (w tym badanie wrażliwości na bodźce).
- IV. Badania biologiczne wybranych, wrażliwych na bodźce polimerów i ich koniugatów ze związkami czynnymi.
- V. Opracowanie modeli zależności właściwości (np. termowrażliwość, aktywność) od budowy nanonośników. Ustalenie mechanizmu oddziaływania kopolimerów z błonami biologicznymi oraz mechanizmu transportu leku przez błony biologiczne.

