

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.

„Badania nad syntezą kopolimerów gwiaździstych zawierających rdzeń D-glukopiranozydowy i ich modyfikacją w celu przyłączenia wybranych związków fluorogennych”

Autor: mgr inż. Anna Mielańczyk

Promotor: dr hab. inż. Dorota Neugebauer, prof. Pol. Śl.

Tematyka niniejszej pracy obejmuje zagadnienia związane z syntezą kopolimerów V-kształtnych i gwiaździstych zawierających w rdzeniu acetalowe pochodne D-glukopiranozydów, oraz ich modyfikacje w celu przygotowania koniugatów polimerowych z wybranymi związkami fluorogennymi.

Zastosowanie cyklicznych acetalu do selektywnej ochrony sąsiadujących ze sobą grup hydroksylowych jest prostą i szeroko stosowaną metodą wykorzystywaną w syntezie pochodnych cukrowych. W wyniku estryfikacji grup hydroksylowych cyklicznych acetalu D-glukopiranozydów bromkiem α -bromoizobutyrylu otrzymano inicjatory, które użyto w kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP), aby zsyntezować dobrze zdefiniowane makrocząsteczki o nieliniowej topologii. Wybrano technikę *core-first* ze względu na jednoetapową procedurę, w której ilość grup inicjujących wzrost łańcuchów decyduje o kształcie makrocząsteczki. Badania kinetyki polimeryzacji oraz oznaczenie wartości względnych współczynników reaktywności dla pary komonomerów, metakrylan *tert*-butylu/metakrylan metylu (*t*BuMA/MMA) wskazały na tworzenie kopolimerów o bezładnym rozkładzie jednostek powtarzalnych. Natomiast w przypadku kopolimerów metakrylan glicydylu/metakrylan metylu (GMA/MMA) większa wartość współczynnika reaktywności GMA niż MMA sugerowała tworzenie makrocząsteczek wzbogaconych w jednostki GMA. Skład kopolimerów regulowano poprzez użycie odpowiednich początkowych proporcji mieszaniny monomerów.

Zastosowanie odpowiednich reakcji modyfikacji prowadziło do serii kopolimerów gwiaździstych o zróżnicowanych właściwościach amfifilowych. Aminoliza reaktywnych pierścieni oksiranowych w kopolimerach zawierających GMA umożliwiła otrzymanie polimerów zawierających ugrupowania aminowe i hydroksylowe. Natomiast kopolimery z ugrupowaniami karboksylowymi otrzymano w wyniku acydolizy grup *tert*-butylowych w kopolimerach *t*BuMA/MMA. Pomiarzy średnicy hydrodynamicznej oraz potencjału zeta wykazały zróżnicowane zachowania w roztworach wodnych o różnej sile jonowej lub pH,

co miało ścisły związek ze strukturą i składem zmodyfikowanych kopolimerów, które przyjmują charakter polielektrolitów. Zarówno ilość ładunku, jak i jego rozmieszczenie w łańcuchach polimerowych, jakie towarzyszą zmianie pH środowiska, wpływają na samoorganizację makrocząsteczek, co może być wykorzystane w docelowym uwalnianiu substancji aktywnych.

Ze względu na potencjalne wykorzystanie otrzymanych związków w charakterze nośników substancji aktywnych, przeprowadzono wstępne badania cytotoksyczności i internalizacji. Faza badań mających na celu określenie stopnia internalizacji kopolimerów przez komórki w ramach badań wykonanych *in vitro*, wymagała użycia substancji wykorzystywanych jako barwniki/ środki kontrastujące. W tym celu przeprowadzono reakcje pomiędzy grupami funkcyjnymi znajdującymi się w ramionach gwiazd a wybranym barwnikiem, w tym przypadku pochodnymi fluoresceiny. Potwierdzony brak cytotoksyczności kopolimerów względem komórek prawidłowych fibroblastów oraz pozytywne rezultaty z wstępnych badań internalizacji przyczyniły się do podjęcia decyzji o przeprowadzeniu reakcji mających na celu przyłączenie wybranego cytostatyku – doksorubicyny (DOX). Badania profilu i kinetyki uwalniania leku z otrzymanych koniugatów pokazały, że zachodzi ono nieco szybciej w pH 5,0, zaś najmniej DOX uwolniło się z koniugatu polimeru czteroramiennego z przewagą jednostek zawierających ugrupowania hydrofilowe (około 35% podczas 4 dni). Przyczyną, dla której wybrano DOX jako modelowy związek biologicznie aktywny, były dotychczasowe doniesienia literaturowe i kliniczne wskazujące na jej wysoką kardiotoxycznosc w formie niezwiązanej. Fakt ten podkreśla istotę badań w poszukiwaniu nowych nośników leków, które mogą okazać się optymalnym rozwiązaniem prowadzącym do obniżenia dawki terapeutycznej oraz cytotoksyczności używanego cytostatyku.