



## STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

### „Enkapsulacja wybranych flawonoidów i fotouczulaczy w nanostrukturalnych nośnikach fosfolipidowych”

mgr inż. Agata Pucek

Promotor: Prof. dr hab. inż. Kazimiera Anna Wilk

Zakład Technologii Organicznej i Farmaceutycznej Z-12, Wydział Chemiczny

Jednym z głównych zadań nowoczesnej technologii organicznej i chemii koloidów jest konstruowanie formułacji przeznaczonych do transportu związków aktywnych. Ograniczeniem w możliwości stosowania wielu substancji terapeutycznych jest ich słaba rozpuszczalność w środowisku fizjologicznym, co zmniejsza ich stabilność i efektywną biodystrybucję. Znaczącą poprawę ich właściwości aplikacyjnych można osiągnąć poprzez umieszczenie ich w odpowiednim nanonośniku o pożądanych cechach użytkowych, który zapewni im selektywny transport do miejsca działania, unikając penetracji niezmiennych chorobowo tkanek.

Niniejsza rozprawa doktorska dotyczy syntezy, właściwości oraz oceny przydatności stałych nanocząstek lipidowych (ang. *solid lipid nanoparticles*, SLN) i nanostrukturalnych nośników lipidowych (ang. *nanostructured lipid carriers*, NLC), stabilizowanych surfaktantami fosfolipidowymi. Układy dyspersyjne otrzymywane na drodze homogenizacji wysokociśnieniowej (ang. *high pressure homogenization*, HPH) stanowiły teranostyczne nośniki substancji o charakterze przeciwnowotworowym. W ramach zrealizowanych prac badawczych, przeprowadzono optymalizację zarówno procesu ich otrzymywania jak i kompozycji użytych substancji terapeutycznych. Wykorzystano do tego celu metodologię odpowiedzi powierzchni (ang. *response surface methodology*, RSM), stosując modele statystyczne Box-Behnken oraz plan centralny kompozycyjny (ang. *central composite design*, CCD). Syntezę wielofunkcyjnych nanocząstek lipidowych typu SLN i NLC wykonano wykorzystując dwa podejścia. W pierwszej kolejności przeprowadzono ko-enkapsulację czynnika terapeutycznego (flawonoid: fisetyna lub mirycetyna) oraz czynnika diagnostycznego (indocyjanina IR-780). W drugim kroku wykonano syntezę nanostruktur przy zastosowaniu modyfikowanego elementu budulcowego (fosfatydylocholina funkcjonalizowana sprzężonym kwasem linolowym) jako czynnika o charakterze terapeutycznym, gdzie substancją enkapsulowaną była indocyjanina IR-780.

Zaprojektowane i otrzymane przez Autorkę nanonośniki lipidowe charakteryzowały się korzystnymi rozmiarami (100-200 nm) oraz niewielką polidispersyjnością, dobrą stabilnością koloidalną i wysokimi wydajnościami enkapsulacji substancji aktywnych. Ważną częścią dysertacji było określenie stanu fizycznego matrycy lipidowych z wykorzystaniem zaawansowanych metod analitycznych, takich jak: skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC), spektroskopia w podczerwieni z transformatą Fouriera (FT-IR), dyfraktometria rentgenowska (XRD) oraz termiczna analiza grawimetryczna (TGA), które potwierdziły otrzymanie nanostruktur z rdzeniem w fazie amorficznej. Podwyższenie efektywności działania substancji terapeutycznych, dzięki zastosowaniu enkapsulacji w nanonośnikach lipidowych, zostało potwierdzone w badaniach biologicznych *in vitro* na liniach komórkowych nowotworowych (LoVo, A431, MeWo) oraz prawidłowych (CHO-K1, HaCaT). Zakres przeprowadzonych eksperymentów obejmował określenie lokalizacji wewnątrzkomórkowej badanych nanonośników oraz ich potencjalną cyto- i fotocytotoksyczność.